

Aus der Medizinischen Klinik des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

**VERGLEICHENDE PHARMAKOLOGISCHE
UNTERSUCHUNGEN VON VIER ORALEN
AMINO BENZYL PENICILLINEN**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde an den
Medizinischen Fachbereichen
der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Claus-Peter Janisch
aus
Celle

1984

Aus der Medizinischen Klinik des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

Vergleichende Pharmakologische Untersuchungen
von vier oralen Aminobenzylpenicillinen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Claus-Peter Janisch
aus Celle

Referent: Prof. Dr. med. H. Lode

Korreferent: Prof. Dr. W. Christ

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 25. April 1984

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. EINLEITUNG	3
1.1. Historisches	3
1.2. Ausgangsmaterial für die Ampicillin- derivate	3
1.3. Synthese und Struktur	4
1.4. Probanden und Aufgabenstellung	6
2. METHODIK UND UNTERSUCHUNGSGUT	8
2.1. Das mikrobiologische Verfahren	8
2.2.1. Das Prinzip des Tests	8
2.1.1.1. Vorversuche	9
2.1.1.2. Untere Nachweisgrenze	10
2.2. Materialien	11
2.2.1. Nährboden	11
2.2.2. Testkeim	11
2.2.3. Verdünnungsmedien	11
2.2.4. Antibiotika	12
2.3. Probanden	13
2.3.1. Randomisierungsliste	13
3. VERSUCHSABLAUF	14
3.1. Durchführung	14
3.2. Blutchemische Untersuchung der Probanden	16
3.2.1. Methode der Kreatininbestimmung	16
3.2.2. Methode der Gesamteiweiß- bestimmung	16
3.2.3. Methode der Elektrophorese- bestimmung	16
3.3. Ausführung des BIOASSAY	17
3.3.1. Vorbereitung der Agarplatten	17
3.3.2. Herstellung der Bac. subtilis- Suspension	17
3.3.3. Weitere Behandlung der Agarplatten	18

	<u>Seite</u>
3.3.4. Herstellung der Standard- verdünnungsreihen	19
3.3.5. Verdünnung der Serum- und Urinproben	19
3.3.6. Zeichnerische Auswertung	20
3.3.7. Rechnerische Auswertung	20
4. ERGEBNISSE	22
4.1. Ampicillin-Trihydrat	22
4.2. Ampicillin-Natrium	23
4.3. Pivampicillin	24
4.4. Amoxycillin	25
4.5. Vergleich der 4 Aminobenzyl- penicilline	26
4.6. Unverträglichkeiten	28
5. DISKUSSION	30
5.1. Zusammenfassende Betrachtungen	30
5.1.1. Ampicillin-Trihydrat	31
5.1.2. Ampicillin-Natrium	33
5.1.3. Pivampicillin	34
5.1.4. Amoxycillin	35
6. ZUSAMMENFASSENDE SCHLUSSFOLGERUNGEN	40
7. LITERATURVERZEICHNIS	42
8. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN	49
9. VERZEICHNIS DER TABELLEN	51
10. ANHANG	53
10.1. Abbildungen	53
10.2. Tabellen	63
LEBENS LAUF	76

1. EINLEITUNG

1.1. Historisches

Die Verwendung antiparasitärer Mittel reicht viele Jahrhunderte zurück. Die ersten Versuche einer systematischen antibakteriellen Chemotherapie stammen von Robert KOCH (29) und Louis PASTEUR (44).

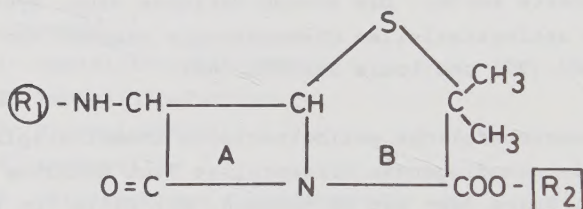
Die wissenschaftliche antibakterielle Chemotherapie ist durch die grundlegenden Erkenntnisse Paul EHRLICHs begründet. Seine Idee war es gewesen, mit Hilfe von Farbstoffen Parasiten zu töten. Zusammen mit BERTHEIM und HATA (13) entdeckte er um 1910 das Salvarsan und Neosalvarsan und hat es gegen die Syphilis wirksam angewandt. Die volle Entfaltung der antimikrobiellen Chemotherapie brachte die Entdeckung FLEMINGS 1928 (17). Er fand in Nährmedien von Penicillin notatum einen gegen Bakterien hochwirksamen Stoff, der gegen menschliche Leukozyten untoxisch war: das Penicillin. CHAIN, FLOREY et al. (7) führten es 1940 in die Therapie ein.

1.2. Ausgangsmaterial für die Ampicillinderivate

1959 konnten BATCHELOR et al. (2) 6-Aminopenicillansäure synthetisieren. Damit war den Chemikern ein einfaches Ausgangsmaterial für weitere Syntheseveruche in die Hand gegeben worden.

Das Ausgangsmaterial, die 6-Aminopenicillansäure, war allerdings aus den Fermentationsbrühen in reiner Form nur auf umständlichen und kostspieligen Wegen zu gewinnen.

nen. Es bedeutete deshalb einen wesentlichen Fortschritt, als es KAUFMANN und BAUER (28) in den Laboratorien der Farbenfabrik Bayer AG in Elberfeld gelang, die APS aus dem leicht zugänglichen Penicillin G herzustellen.



Strukturformel der 6-Aminopenicillansäure

A = 8-Laktamring

B = Thiazolidinring

1.3. Synthese und Struktur

DOYLE et al. (12) konnten dann 1962 erstmals die Synthese der 6-Aminophenylacetatamidpenicillansäure, des Ampicillins, durchführen. Damit stand ein halbsynthetisches Penicillinderivat zur Verfügung, das neben dem Wirkungsspektrum von Penicillin nutzbare bakterizide Eigenschaften gegenüber einer Reihe gramnegativer Bakterien wie die meisten Enterokokken, Proteus- und Salmonella-Stämme aufwies.

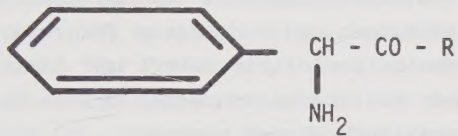


Abb. b. Strukturformel des Ampicillin

Ampicillin nimmt daher unter den oral zu applizierenden bakterizid wirkenden Chemotherapeutika in einem sinnvollen antibakteriellen Wirkungsspektrum einen hervorragenden Platz ein. Das herkömmliche Ampicillin-Trihydrat wird jedoch mit etwa 30-45% der gegebenen Dosis nur mäßig resorbiert, und die erreichten Serumkonzentrationen sichern nicht immer den angestrebten chemotherapeutischen Effekt. Eine Erhöhung der Ampicillin-Trihydrat-Dosis zur Kompensation der Resorptionseinbußen ist durch die Menge und Größe der zu schluckenden Tabletten sowie durch die gastrointestinalen Nebenwirkungen begrenzt.

Daher mußte die Entwicklung neuer Penicillinderivate mit höherer Invasionsquote einen Fortschritt in der oralen Chemotherapie bedeuten.

1.4. Probanden und Aufgabenstellung

Ziel der folgenden Untersuchung war es herauszufinden, ob neuere Derivate des Aminobenzylpenicillins zuverlässiger und konstanter resorbiert werden als Aminobenzylpenicillin selbst und damit die therapeutischen Unsicherheiten einer oralen Antibiotikatherapie gemildert werden können.

Eine Verbesserung der biologischen Verfügbarkeit des Ampicillins wurde durch die Veränderung der chemischen Formel versucht. Das Bestreben war es, dabei günstigere Resorptionseigenschaften zu erreichen. Serummaximalkonzentrationen, Flächen unter der Serumspiegelkurve sowie Urineliminationsraten sollten bei den neueren Derivaten erhöht sein.

Eine Verbesserung der Ampicillin-Resorption versprach man sich durch die Verabreichung des Kalium- oder Natriumsalzes ähnlich dem Effekt des Penicillin-V-Kaliums.

HITZENBERGER et al. (24) wiesen beim Menschen nach Gabe von Ampicillin-Kalium deutliche, zum Teil signifikant höhere Serummaximalkonzentrationen, Flächen unter der Serumkonzentrationskurve und Urineliminationsraten im Vergleich zum Trihydrat nach.

Eine weitere Verbesserung wurde durch den Pivaloyloxymethylester des Ampicillins, dem Pivampicillin, versucht (10, 11).

Pivampicillin ist ein Ampicillinderivat, das vor der Aufnahme in den Organismus keine antibakterielle Aktivität besitzt und erst durch unspezifische Esterasen in der Darmwand und im Serum schnell und weit-

gehend vollständig zu Pivalinsäure und Ampicillin-Hydroxymethylester umgewandelt wird. Dieses zerfällt dann spontan zu Ampicillin und in ganz geringem Umfang auch zu Formaldehyd (10, 51). Die Pivalinsäure (Trimethylsigsäure) wird zu etwa 50% in glukoronidierter Form mit dem Harn ausgeschieden. Der Formaldehyd wird im Organismus, besonders in den Erythrozyten und in der Leber, relativ schnell abgebaut, und zwar über Ameisensäure zu CO_2 und H_2O .

Die bisherigen pharmakokinetischen Untersuchungen zeigten eine deutliche Verbesserung der Resorption gegenüber dem Ampicillin (11, 26, 27, 31, 49, 55, 57). Insbesondere fiel der schnelle Anstieg der Serumspiegelkurve mit hohen Maximalkonzentrationen auf, was für eine rasch einsetzende, schnelle und umfangreiche Absorption aus dem oberen Gastrointestinaltrakt sprach.

Mit dem Amoxycillin, dem alpha-Amino-beta-Hydroxybenzylpenicillin wurde ein weiterer Syntheseversuch unternommen, die pharmakokinetischen Eigenschaften zu verbessern sowie die gastrointestinalen Nebenwirkungen gegebenenfalls zu verringern. Amoxycillin wurde in den "Beecham Research Laboratories" synthetisiert und 1970/71 erstmalig beschrieben (55).

Die antibakterielle Wirkung von Amoxycillin entspricht weitgehend der von Ampicillin. Amoxycillin ist wie Ampicillin nicht penicillinasefest.

Eine vergleichende pharmakokinetische Untersuchung mit dem Ampicillin-Trihydrat und den beiden neuen Penicillinderivaten sowie dem Ampicillin-Natrium sollte die pharmakologische Verbesserung dieser Antibiotika prüfen. Sämtliche Untersuchungen fanden vom Januar 1973 bis Mai 1973 in der Medizinischen Klinik des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin statt.

2. METHODIK UND UNTERSUCHUNGSGUT

2.1. Das mikrobiologische Verfahren

Die Konzentrationen der verwendeten Präparate im Serum und Urin der Probanden wurden biologisch mit Hilfe des Agardiffusionstests im Lochplattenverfahren bestimmt. Als Testkeim wurde hierzu *Bacillus subtilis* ATCC 6633 verwendet.

2.1.1. Das Prinzip des Tests

In einem Agarnährboden, welcher zuvor mit Bakterien bzw. Sporen eines Teststammes vermischt worden ist, wird eine Flüssigkeit unbekannten Antibiotikagehaltes eingebracht. Die Flüssigkeit diffundiert in das Agar-Milieu und bewirkt dort entsprechend ihrer antibakteriellen Aktivität eine mehr oder minder starke Hemmung des Keimwachses: es bildet sich um die Applikationsstelle ein konzentrischer Hemmhof aus. Die Größe dieses Hemmhofes ist eine logarithmische Funktion der Konzentration des Antibiotikums in der Flüssigkeit.

Beim Lochplattenverfahren werden in den Nährboden kreisrunde Löcher gestanzt.

In diese Löcher werden Verdünnungen der antibiotikahaltigen Flüssigkeit einpipettiert. Sogenannte Standardverdünnungsreihen, das sind Verdünnungstufen einer Vergleichslösung, die das gleiche Antibiotikum wie die zu prüfende Flüssigkeit in genau bekannten Konzentrationen enthält, werden gleichzeitig mit der

Lösung unbekannten Antibiotikagehaltes in geeigneten Verdünnungsstufen in denselben Nährboden eingebracht. Durch Vergleich der Hemmhofgrößen von Standard- und Testflüssigkeit läßt sich unter Berücksichtigung der Vorverdünnung auf den Antibiotikagehalt der Testflüssigkeit schließen. Die Fehlerbreite dieses Verfahrens beträgt bei konstanten Versuchsbedingungen + 10%. Diese Bedingungen werden erreicht durch Standardisierung der wichtigsten Faktoren, die außer Konzentration des Antibiotikums die Form und Größe des Hemmhofes mitbestimmen:

- a) Chemische Zusammensetzung, Wasserstoffionenkonzentration und Schichtdicke des Agarnährbodens;
- b) Testkeim, Alter des Keims, Medium für den Keim;
- c) Ausreichende und optimale Vordiffusions- und Bebrütungszeiten;
- d) Menge der eingefüllten Flüssigkeit pro Loch;
- e) Verdünnungsmedien für die Testflüssigkeit und das Standardantibiotikum;
- f) Verunreinigung durch Fremdkeime; keim-schädigende Einflüsse.

2.1.1.1. Vorversuche

In Vorversuchen werden die unteren Nachweisgrenzen als Ausdruck für die Empfindlichkeit in der angewandten Methode bestimmt. Es werden folgende Werte ermittelt:

für Ampicillin im Serum	0,03 mcg/ml
für Ampicillin im wässrigen Milieu (Phosphatpuffer pH 6,5)	0,03 mcg/ml
für Amoxycillin im Serum (Humanserum)	0,06 mcg/ml
für Amoxycillin im wässrigen Milieu (Phosphatpuffer pH 6,5)	0,06 mcg/ml

2.1.1.2. Untere Nachweisgrenze

Die untere Nachweisgrenze des Ampicillins von 0,03 mcg/ml sowohl im Serum als auch im wässrigen Milieu deckt sich mit den Ergebnissen von NAUMANN (41).

Wegen der geringen Serumeiweißbindung von Ampicillin wird auch bei der Verwendung von einem Humanserum als Verdünnungsmittel die untere Nachweisgrenze nicht meßbar erhöht. Ein definierter prozentualer Anteil jedes Antibiotikums wird im Blut an die Eiweißkörper absorptiv gebunden und hat dadurch keine antibiotische Wirksamkeit mehr.

Bei der vorliegenden Arbeit wurde die Serumeiweißbindung

von Ampicillin mit	19,3%
von Amoxycillin mit	17,4%

bestimmt.

2.2. Materialien

2.2.1. Nährboden

Stammagar	pH: 7,4
Fleischextrakt Merck	1,0% (10,0 g)
Pepton	1,0% (10,0 g)
NaCl	0,3% (3,0 g)
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$	0,2% (2,0 g)
Traubenzucker	1,0% (1,0 g)
Stammagar	1,5% (1,5 g)
Leitungswasser	1,0 l

2.2.2. Testkeim

Bacillus subtilis ATCC 6633 in einer tiefgefrorenen Ausgangssuspension von $2,4 \times 10^7$ Sporen/ml.

2.2.3. Verdünnungsmedien (für Urin)

Phosphatpuffer pH 6,5 - 0,10 molar auf antibakterielle Aktivitätsfreiheit geprüft. (Für Amp.-Tri., Amp.-Na und Pivampicillin)

Bei Amoxycillin pH 6,5 - 0,10 molar.

2.2.4. Antibiotika

Probandensubstanzen:

A) Ampicillin-Trihydrat

(Binotal 500 K[®], Fa. Bayer)

Charge Nr. 8F, Verfallsdatum 15.10.1974;

Jede Kapsel enthält 577 mg D-a-Aminobenzylpenicillin-Trihydrat, entsprechend 500 mg freie Säure Ampicillin

B) Ampicillin-Na

(Sonderanfertigung der Fa. Bayer)

Entwicklungsnummer 28 1071 - 014D

Herstellungsdatum: 13.11.1972

Jede Kapsel enthält 532 mg Ampicillin-Na entsprechend 500 mg freie Säure Ampicillin.

C) Pivampicillin

(Maxifen Kaps.®, Fa. Sharp-Dohme GmbH, München)

Charge Nr. nu 2770

Verwendungsdatum bis 12.09.1975

Eine Kapsel enthält 350 mg Pivampicillin-Hydrochlorid, entsprechend 250 mg freie Säure Ampicillin; jeder Proband erhielt zwei Kapseln.

D) Amoxycillin

(Clamoxyl Kaps.®, Fa. Beecham, Mainz)

Charge Nr. BRL 2333

Eine Kapsel enthält 700 mg Amoxycillin-Dinatrium, entsprechend 500 mg freier Säure Amoxycillin.

E) Verdünnungsmedien für Serum

Humanserum (Klinikpool) auf antibakterielle Aktivitätsfreiheit geprüft.

2.3. Probanden

Als Probanden stellten sich 6 weibliche und 7 männliche Angestellte des Klinikums Steglitz zur Verfügung.

Alter und Gewicht der Versuchspersonen wurden einzeln ermittelt, anamnestische Daten einzeln erhoben. Das Durchschnittsalter betrug 32 Jahre, das Durchschnittsgewicht lag bei 67,5 kg (s. Tab. 1 im Anhang).

2.3.1. Randomisierungsliste

Ampicillin-Trihydrat	= A
Ampicillin-Na	= B
Pivampicillin	= C
Amoxycillin	= D
Versuchstag	= VT

	1. VT	2. VT	3. VT	4. VT
1.) A.H. weibl.	A	B	C	D
2.) J.K. weibl.	B	C	D	A
3.) J.K. weibl.	C	D	A	B
4.) J.R. weibl.	D	A	B	C
5.) S.S. weibl.	A	C	B	D
6.) R.T. weibl.	B	A	C	D
7.) H.B. männl.	C	A	D	B
8.) C.J. männl.	D	B	A	C
9.) H.L. männl.	A	D	C	B
10.) L.M. männl.	B	D	A	C
11.) A.S. männl.	C	B	D	A
12.) W.V. männl.	D	C	B	A
13.) V.W. männl.	A	D	B	C

3. VERSUCHSABLAUF

3.1. Durchführung

Alle Probanden wurden angewiesen, fünf Tage vor Versuchsbeginn jegliche Einnahme von Chemotherapeutika, einen Tag zuvor jede Einnahme anderer Medikamente einzustellen. Außerdem wurden die Probanden gebeten, nüchtern am Versuchstag zu erscheinen.

Unmittelbar vor jeder Applikation wurden jedem Probanden eine Blutprobe (Leerwert) entnommen. Sie diente zur Kontrolle auf antibakterielle Eigenaktivität des Serums sowie zur Bestimmung des Gesamteiweißes, der Elektrophoresewerte und der Kreatininserumkonzentration. Bei allen Probanden lagen diese Werte im Bereich der Norm. Alle Leerproben waren frei von antibakterieller Eigenaktivität des Serums. Alle Blutentnahmen (ca. 6 ml pro Entnahme) erfolgten durch Armvenen-Punktion mittels steriler Einmalspritzen und -kanülen. Nach der Blut-Leerentnahme wurden jedem Probanden die Präparate nach einer Randomisierungsliste verabreicht (s. Seite 13).

Die Präparate wurden in Kapselform zusammen mit 50 ml Wasser eingenommen. Der Zeitpunkt jeder Einnahme wurde kontrolliert. Genau 1/2, 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden nach Applikation wurde Venenblut entnommen.

Zwei Stunden nach der Antibiotika-Einnahme wurde den Probanden eine normale Nahrungsaufnahme gestattet.

Jede Blutprobe wurde sofort nach Entnahme in ein steriles Zentrifugenröhrchen umgefüllt, verschlossen,

bei + 4°C während 30 Minuten im Kühlschrank aufbewahrt und anschließend in einer Kühlzentrifuge bei + 4°C und 4.500 U/min zentrifugiert. Nach Abpipettieren wurden die Seren bis zur Aufarbeitung zusammen mit einem frisch angesetzten Standard steril bei - 20°C eingefroren.

Ein kleiner Teil der jeweiligen Serumproben wurde mit dem frischen Standard sofort nach Abpipettieren in einen Vorversuch inkubiert, um die Größenordnung der jeweiligen Serumkonzentration zu bestimmen.

Im Hauptversuch wurden dann die Standard-Verdünnungsreihen so gewählt, daß nur geringe Differenzen zwischen Standard- und Serumkonzentrationen lagen und somit eine bestmögliche Genauigkeit der Auswertungen gewährleistet war.

Für alle Antibiotika wurde die Recovery als 24-Stunden-Ausscheidung im Urin bestimmt und zwar getrennt während der ersten und zweiten 6-Stunden-Periode sowie in der folgenden 12-Stunden-Periode nach Applikation. Zum Sammeln des Urins wurde jedem Probanden für jede Sammelperiode ein Gefäß übergeben. Es handelt sich um eine 2 l-Polyäthylenflasche mit Schraubverschluß, die zuvor mit Formaldehyd gassterilisiert und anschließend mit Aqua dest. steril zum Entfernen von Formaldehydresten ausgespült wurde.

Von den gesammelten Urinen wurde nach Messen der absoluten Menge jeweils eine Probe von 10 ml in eine steriles Röhrchen umgefüllt, verschlossen und bis zur weiteren Verarbeitung mit einem frisch angesetzten Standard sofort bei - 20°C tiefgefroren. Eine weitere Urinprobe wurde in gleicher Weise wie die Seren in einem Vorversuch inkubiert.

3.2. Blutchemische Untersuchungen der Probanden

3.2.1. Methode der Kreatininbestimmung

Die Bestimmung erfolgte im enteweißten Serum nach der Jaffé-Reaktion.

Pikrinsäure reagiert im alkalischen Milieu mit Kreatinin unter Bildung eines rotbraunen Kreatininpikrat-Assoziates. Die Farbintensität ist der Kreatininkonzentration proportional und wird photometrisch gemessen.

3.2.2. Methode der Gesamteiweißbestimmung

Die Bestimmung erfolgte nach der Biuretmethode: Die Peptidbindungen der Proteine reagieren mit Ca^{++} -Ionen im alkalischen Milieu unter Bildung eines blauvioletten Farbkomplexes, dessen Extinktion der Eiweißkonzentration proportional ist, bei 546 nm photometrisch gemessen wird.

3.2.3. Methode der Elektrophoresebestimmung

Die Bestimmung erfolgt mit der Satorius-Membranfolie. Eiweiß wird mit Hilfe des elektrischen Gleichstroms bei einem pH von 8,6 auf Membran-Filterfolien in seine Fraktionen zerlegt.

Die Kreatinin-, Gesamteiweiß- und Elektrophorese-Bestimmungen wurden vom klinisch-chemischen Zentrallabor des Klinikums Steglitz ausgeführt.

3.3. Ausführung des BIOASSAY

3.3.1. Vorbereitung der Agarplatten

Sterile Agarnährböden standen in Portionen zu je 80 ml zur Verfügung (bezogen aus der Nährbodenküche des Instituts für Hygiene der Freien Universität Berlin sowie aus der Nährbodenküche der Fa. Schering, Berlin). Sie wurden eine Stunde lang bei + 100°C im Dampftopf, anschließend während einer Stunde im Wasserbad auf + 70°C zur Beimpfung mit *Bac. subtilis* abgekühlt. Zur Aufnahme des beimpften Agarnährbodens dienten rechteckige, gerahmte Spezialglasplatten aus Jenaer "Duran Glas 50®" (Fa. Braun, Melsungen): Länge 270 mm, Breite 160 mm, Höhe der Umrahmung 25 mm mit optisch plan geschliffenem Boden.

Zum Abdecken wurden Bogen aus Filterpapier sowie Glasplatten des gleichen Fabrikats verwendet. Im Heißluftsterilisator + 200°C wurden die Platten während einer Stunde sterilisiert, an der Luft abgekühlt und anschließend im Brutschrank erwärmt. Auf einem mit einer Wasserwaage versehenen Nivelliertisch wurden sie dann in eine absolut waagrechte Position gebracht.

3.3.2. Herstellung der Bac.-subtilis-Suspension

Die Ausgangssuspension (Fa. Schering) enthielt $2,4 \times 10^7$ Sporen/ml. Sie stand in Glasampullen, bei - 20°C eingefroren, zur Verfügung. Aufgetaute Ausgangssuspension wurde zum Verbrauch mit 1 : 10 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und bei + 4°C im Kühlschrank aufbewahrt, bis sie verbraucht war. Die

verdünnte Sporenstamm-Suspension enthielt nunmehr $2,4 \times 10^6$ Sporen/ml. Zu 80 ml flüssigem Agar wurden 0,25 ml der 1 : 10 verdünnten Stamm-Suspension zugefügt, so daß die Dichte der Beimpfung pro ml Agar 7.500 Sporen betrug. Der Sporengehalt der Stamm-Suspension wurde durch ein Keimzählverfahren festgelegt.

3.3.3. Weitere Behandlung der Agarplatten

Es wurden in den flüssigen Agar 0,4 ml Bac. subtilis-Verdünnung gegeben. Intensives Schütteln gewährleistete eine gleichmäßige Sporenverteilung im Agar. Der so beimpfte Agar wurde rasch unter Vermeidung von Luftblasenbildung in die Glasplatte gegossen und durch leichtes Kippen der Platte gleichmäßig über die Bodenfläche verteilt. Noch vorhandene Luftblasen wurden durch vorsichtiges Abflammen mit einem Bunsenbrenner beseitigt. Nach Bedecken der Glasschale mit Filterpapier und Deckplatte wurde sie nach Abkühlen und Erstarren des Nährbodens (nach 10 Minuten) in den Kühlschrank gestellt.

Kreisrunde Löcher mit einem Durchmesser von 13 mm wurden mit einem abgeflamten Korkbohrer in den Agar gestanzt und die ausgestanzten Scheiben herausgehoben. Jedes dieser Löcher wurde danach mittels einer Mikropipette (Eppendorf) mit 0,2 ml Test- bzw. Standardflüssigkeit beschickt. Anschließend blieben die Platten zur Vordiffusion in waagrechter Lage zugeeckt für vier Stunden stehen, wurden danach für achtzehn Stunden im Brutschrank bei $+ 37^\circ\text{C}$ inkubiert und die entstandenen Hemmhöfe dann mit einem speziellen Lupenablesegerät (Fa. Hübscher) in 2 Durchmessern ausgemessen.

3.3.4. Herstellung der Standardverdünnungsreihen

Von der Reinsubstanz mit dem Aktivitätstiter 929 ng/mg wurden für die Herstellung einer Aktivität von 100 mcg/ml 10,764 mg abgewogen und in 10 ml Phosphatpuffer gelöst. Diese Verdünnung wurde nochmals eine 10er-Potenz heruntertitriert. Damit war eine 100%ige Substanz-Aktivität gewährleistet.

Von dieser Ausgangslösung wurden mit Phosphatpuffer bzw. Humanserum geometrische Verdünnungsstufen hergestellt, z.B. 10 mcg/ml; 5 mcg/ml; 2,5 mcg/ml, 1,25 mcg/ml; 0,625 mcg/ml; 0,313 mcg/ml.

Je nach den in den Vorversuchen ermittelten Konzentrationen der Testflüssigkeiten wurden verschiedene Standardverdünnungsreihen mit Puffer bzw. Serum hergestellt; beginnend mit 10 mcg/ml; 5 mcg/ml; 2,5 mcg/ml; 1 mcg/ml oder 0,5 mcg/ml Ampicillin.

Von der Reinsubstanz mit dem Aktivitätstiter 830 ng/mg wurden 12,048 mg in 10 ml Phosphatpuffer gelöst und diese Verdünnung eine weitere 10er-Potenz heruntertitriert, um eine Konzentration von 100 mcg/ml zu erhalten.

3.3.5. Verdünnung der Serum- und Urinproben

Von jeder Serum- und Urinprobe wurden nach den Ergebnissen der Vorversuche mit Humanserum bzw. Phosphatpuffer Anfangsverdünnungen zwischen 1 : 5 bzw. 1 : 800 hergestellt. Von jeder Anfangsverdünnung wurden je 2 Verdünnungsstufen 1 : 2 und 1 : 4 hergestellt, so daß insgesamt drei Testproben für jede einzelne Konzentrationsmessung zur Verfügung standen.

3.3.6. Zeichnerische Auswertung

Da zwischen Hemmstoffgröße und Konzentration eine logarithmische Beziehung besteht, ergibt sich beim Auftragen beider Größen in einem Koordinatensystem, durch Verbinden der gefundenen Wertepunkte, eine Parabel. Man erhält jedoch eine Gerade, wenn man ein halblogarithmisches System wählt, d.h. auf der Ordinate logarithmisch die Konzentrationen der Testverdünnungsstufen, auf der Abszisse numerisch die Hemmstoffdurchmesser aufträgt. Die Gerade der Konzentrationen der Testverdünnungsstufen muß, wenn sie verwendbar sein soll, möglichst parallel und in möglichst geringem Abstand zur Standardgeraden verlaufen. Die Parallelität ist eine Gewähr dafür, daß auf ein und derselben Platte für die Standard- und Restverdünnungsreihe dieselben Versuchsbedingungen geherrscht haben. Ein zu großer Abstand der Testgeraden zur Standardgeraden sollte vermieden werden. Von der Geraden der Testverdünnungsreihe werden die gefundenen Wertepunkte in die Eichkurve (Standardgerade) interpoliert. Durch den Schnittpunkt auf der Eichkurve legt man zur Abszisse eine Parallele, deren Schnittpunkt mit der Ordinate den Wert der Konzentration der jeweiligen Testverdünnungsstufe in mcg/ml angibt.

Unter Berücksichtigung der Anfangsverdünnung läßt sich die Antibiotikakonzentration der Testprobe errechnen.

3.3.7. Rechnerische Auswertung

Ein pharmakokinetischer und statistischer Vergleich der unterschiedlichen Probandenkollektive war nur unter Berücksichtigung einer hinsichtlich des Körpergewichts und damit des Vergleichsvolumens äquivalenten Dosierung möglich. Es wurden daher bei den Probanden gemessene

individuelle Serumkonzentrationen auf das mittlere Körpergewicht von 70 kg umgerechnet nach der Gleichung

$$y(t) = y_0 \cdot \frac{k_1}{k_1 - k_2} \cdot (e^{-k_2 \cdot t} - e^{-k_1 \cdot t}),$$

die für den zeitlichen Verlauf der Blutspiegelkinetik bei oraler Gabe als gültig angenommen wird, ließen sich an Hand des Gauß-Newton'schen Integrationsverfahrens die interessierenden pharmakokinetischen Parameter ermitteln. Die Berechnungen und graphischen Darstellungen erfolgten sowohl für jeden einzelnen Probanden als auch für die Mittelwertskurven der Einzelwerte mittels eines von KOEPPE und HOFFLER (16) erarbeiteten Fortran-Programmes auf einer elektronischen Datenverarbeitungsanlage mit Rechner (IBM 1800) und Plotter (IBM plotter 1627). Die folgenden Parameter waren dabei von Interesse:

y_0 (mcg/ml)	= fiktive Anfangskonzentration
y_{max} (mcg/ml)	= maximale Serumkonzentration
x_{max} (min)	= Zeitpunkt, bei dem y_{max} erreicht wird
k_1	= Invasionskonstante
k_2	= Eliminationskonstante
$t_{1/2 I}$ (min)	= Invasionshalbwertszeit
$t_{1/2 E}$ (min)	= Eliminationshalbwertszeit
cott	= "concentration times time" als Maß für die Einwirkung des Antibiotikums über die Zeit berechnet als Flächenintegral $y(dt)$ unter der Serumspiegelkurve

Als statistisches Prüfungsverfahren diente der zweiseitige Wilcoxon-Test.

4. ERGEBNISSE

4.1. Ampicillin-Trihydrat

Die Tabellen 1 und 2 und die Abbildung 1 (s. Anhang) zeigen die Serumkonzentrationen nach oraler Gabe von 500 mg Ampicillin-Trihydrat. Der Serumkonzentrationsverlauf ergab folgende Werte:

Nach den ersten 30 Minuten lag die Konzentration im Mittel bei $0,82 \pm 0,92$ mcg/ml.

Bei dem 1-Stunden-Wert war die Serumkonzentration im Durchschnitt auf $2,63 \pm 1,31$ mcg/ml angewachsen, um dann nach 2 Stunden die Maximalkonzentration für dieses Präparat von $3,59 \pm 1,01$ mcg/ml zu erreichen.

Der 4-Stunden-Wert war dann bereits wieder auf $1,92 \pm 0,90$ mcg/ml abgesunken.

Urin-recovery (s. Tab. 3 im Anhang): für Ampicillin-Trihydrat betrug die 24-Stunden-Eliminationsrate $33,6\% \pm 7,4\%$. Hierbei entfielen auf den ersten Meßabschnitt 0-6 Stunden im Mittel $31,25 \pm 8,21\%$. Dies entsprach einer Durchschnittsausscheidung von $156,15 \pm 40,93$ mg, wobei die durchschnittliche Konzentration $764 \pm 344,20$ mcg/ml betrug.

Im zweiten Meßabschnitt wurden $2,23 \pm 1,28\%$ ausgeschieden, was im Mittel $11,64 \pm 6,50$ mg ausmachte. Hier betrug die mittlere Konzentration $46,28 \pm 41,93$ mcg/ml. In der dritten Sammelperiode wurden im Durchschnitt noch $0,13 \pm 0,05\%$ eliminiert, was einer Ausscheidung von $0,63 \pm 0,27\%$ entsprach. Die mittlere

Konzentration betrug hier $1,81 \pm 0,97$ mcg/ml. Die Abbildung 2 (s. Anhang) zeigt den Verlauf der Serumregressionskurve exemplarisch für die übrigen Probanden bei der Versuchsperson S.A.

4.2. Ampicillin-Natrium

Die Tabellen 4 und 5 sowie die Abbildung 3 (s. Anhang) demonstrieren einen ähnlichen Verlauf für das Ampicillin-Natrium. Der Serumkonzentrationsverlauf ergab nachstehende Ergebnisse:

Nach 30 Minuten betrug die Serumkonzentration im Mittel $1,30 \pm 0,77$ mcg/ml.

Der 1-Stunden-Wert erbrachte $2,60 \pm 1,30$ mcg/ml.

Nach 2 Stunden erreichte die Serumkonzentration mit $2,94 \pm 0,78$ mcg/ml ihren Maximalwert für dieses Präparat. Nach 4 Stunden war die Konzentration auf $1,74 \pm 0,80$ mcg/ml gefallen und betrug nach 6 und 8 Stunden lediglich noch $0,33 \pm 0,16$ bzw. $0,06 \pm 0,02$ mcg/ml.

Die Urin-recovery für das Ampicillin-Natrium verlief wie folgt (s. Tab. 6 im Anhang):

Die 24-Stunden-Eliminationsrate machte hier $35,84 \pm 7,95\%$ aus. Dabei wurden hier im Zeitabschnitt 0 - 6 Stunden $33,42 \pm 7,82\%$ ausgeschieden, was im Schnitt $167,92 \pm 39,69$ mg waren. Die Konzentration betrug im Mittel $827 \pm 378,92$ mcg/ml. Auf den Zeitabschnitt 6 - 12 Stunden entfielen noch $2,30 \pm 2,43\%$. Bei einer durchschnittlichen Konzentration von $32,40 \pm 29,79$ mcg/ml bedeutete dies eine Ausscheidung von $11,46 \pm 12,18$ mg. Im letzten Sammelabschnitt 12 - 24 Stunden wurden im Durchschnitt nur noch $0,12 \pm 0,06\%$ ausge-

schieden. Die mittlere Konzentration betrug hier $1,24 \pm 0,78$ mcg/ml, die mittlere Ausscheidung $0,59 \pm 0,06$ mg.

Die Abbildung 4 (s. Anhang) demonstriert exemplarisch den Verlauf der Serum-Regressionskurve bei dem Probanden W.S.

4.3. Pivampicillin

Den zeitlichen Verlauf der Serumkonzentrationen beim Pivampicillin veranschaulichen die Tabellen 7 und 8 sowie die Abbildung 5 (s. Anhang).

Beim Pivampicillin betrug die Serumkonzentration nach 30 Minuten im Mittelwert $3,53 \pm 1,80$, nach 1 Stunde $5,53 \pm 1,99$, nach 2 Stunden $5,12 \pm 1,60$, nach 4 Stunden $1,17 \pm 0,46$, nach 6 Stunden $0,34 \pm 0,14$ und nach 8 Stunden $0,08 \pm 0,03$ mcg/ml.

Die 24-Stunden-Eliminationsrate beim Pivampicillin betrug im Mittel $46,87 \pm 12,71\%$ (s. Tab. 9 im Anhang). Bei diesem Präparat wurden in dem 0-6-Stunden-Sammelbereich im Durchschnitt $227 \pm 60,35$ mg ausgeschieden. Dies waren $44,74 \pm 12,64\%$ bei einer mittleren Konzentration von $1.077 \pm 470,12$ mcg/ml.

Im Zeitabschnitt 6 - 12 Stunden wurden $9,75 \pm 7,37$ mg ausgeschieden. Dies waren dann $1,96 \pm 1,47$ bei einer durchschnittlichen Konzentration von $36,25 \pm 38,40$ mcg/ml.

Im letzten Sammelzeitraum von 12 - 24 Stunden wurden im Schnitt $0,88 \pm 0,54$ mg ausgeschieden. Dies bedeute-

te einen Anteil von durchschnittlich $0,18 \pm 0,12\%$ bei einer Konzentration von $2,26 \pm 1,78$ mcg/ml.

Die Abbildung 6 (s. Anhang) demonstriert nochmals an der Regressionskurve des Probanden B.H. die schnelle Invasion und Elimination des Pivampicillin.

4.4. Amoxycillin

Die Serum-Meßwerte nach Gabe von 500 mg Amoxycillin sind in der Tabelle 10 und in der Abbildung 7 (s. Anhang) dargestellt.

Die Amoxycillin-Serum-Konzentrationen ergaben folgende Werte:

Nach 30 Minuten im Mittel $1,34 \pm 1,27$, nach 1 Stunde durchschnittlich $3,69 \pm 1,95$, nach 2 Stunden $5,98 \pm 1,92$, nach 4 Stunden $3,09 \pm 1,10$, nach 6 Stunden $0,65 \pm 0,37$ und nach 8 Stunden $0,16 \pm 0,007$ mcg/ml.

Vom Amoxycillin wurden im Durchschnitt in einem Zeitraum von 24 Stunden $58,21 \pm 9,45\%$ der verabreichten Dosis eliminiert. Hiervon wurden im 6-12-Stunden-Sammelzeitraum bereits $54,33 \pm 10,41\%$ eliminiert. Dies entsprach einer mittleren Ausscheidung von $270,75 \pm 52,34$ mg bei einer durchschnittlichen Konzentration von $1,135 \pm 54,11$ mcg/ml.

Im Zeitabschnitt von 6 bis 12 Stunden wurden dann weitere $3,39 \pm 1,75\%$ eliminiert. Diese waren im Mittel $16,96 \pm 8,78$ mg, was einer Konzentration von durchschnittlich $6,412 \pm 44,02$ mcg/ml gleichkam.

Im letzten Sammelzeitraum wurden dann die verbleibenden $0,5 \pm 0,6\%$ eliminiert. Diese Ausscheidung betrug im Mittel $2,50 \pm 2,98$ mg bei einer durchschnittlichen Konzentration von $4,67 \pm 4,64$ mcg/ml (s. Tab. 12 im Anhang).

Die Abbildung 8 (s. Anhang) zeigt nochmals an der Regressionskurve des Probanden S.A. den Verlauf der Serumkonzentrationen nach Amoxycillin-Applikation.

4.5 Vergleich der 4 Aminobenzylpenicilline

In den Abbildungen 9 und 10 sowie in der Tabelle 13 (s. Anhang) sind die Serumspiegelkurven, die Urineliminationsraten und die pharmakokinetischen Daten der 4 Aminopenicilline gemeinsam dargestellt.

Es ist ersichtlich, daß Ampicillin-Trihydrat und Ampicillin-Natrium keine wesentlichen Unterschiede in ihrer Serumkinetik und der renalen Elimination aufwiesen.

Die Invasions- respektive Eliminationsgeschwindigkeiten, charakterisiert durch k_1 und $t_{50\% \text{ IN}}$ respektive k_2 und $t_{50\% \text{ EL}}$ zeigten keine Differenzen zwischen den beiden Präparaten.

Entsprechend dem höheren Serum-Maximalspiegel lagen auch die berechneten Serum-Maximal- ($y_{\max}$) sowie auch die fiktiven Ausgangskonzentrationen (y_0) des Ampicillin-Trihydrates etwas höher ($p < 0,05$) als die von Ampicillin-Natrium. Hieraus resultierte bei gleichen Invasions- und Eliminationsparametern eine größere Fläche

unter der Serum-Spiegelkurve für das Ampicillin-Trihydrat, was mit $7,42 \pm 186,4$ mcg min/ml gegenüber $671,1 \pm 1,58$ mcg min/ml jedoch ebenfalls nicht signifikant war.

Pivampicillin zeigte gegenüber den beiden Ampicillinen deutliche und charakteristische Verbesserungen seiner Invasionseigenschaften, die durch die pharmakokinetischen Daten klar belegt wurden.

Die Invasionsgeschwindigkeit - gekennzeichnet durch k_1 und $t_{50\% \text{ IN}}$ - lag mit einem k_1 von $1,94 \pm 0,66/\text{h}$ und einem $t_{50\% \text{ IN}}$ von $21,7 \pm 6,4/\text{min}$ signifikant über denen der beiden anderen Ampicilline. Hieraus resultierte ein schnellerer Anstieg der Serumkonzentrationskurve mit einem gegenüber Ampicillin-Trihydrat und Ampicillin-Natrium eindeutig höheren Serum-Maximalspiegel, der jedoch 20 min früher ($73,6 \pm 12,7/\text{min}$) eintrat als bei den anderen beiden Antibiotika.

Bei gleicher Eliminationscharakteristik (k_2 und $t_{50\% \text{ EL}}$) resultierte aus dem höheren Serum-Konzentrationsmaximum eine signifikant größere Fläche unter der Kurve (COTT: $940 \pm 154,4$ mcg. min/ml) im Vergleich zu den beiden anderen Ampicillinen.

Die Urineliminationsraten des Pivampicillins lagen ebenfalls wesentlich über denen der anderen beiden Antibiotika und bestätigten damit die pharmakokinetischen Parameter.

Amoxycillin wies von den vier untersuchten Aminopenicillinen die günstigsten pharmakokinetischen Daten auf. Zwar war die Invasionscharakteristik dieses Penicillins ähnlich der des Ampicillin-Trihydrates, doch wurde eine deutlich größere Menge dieses Antibiotikums

resorbiert, was am hohen Serum-Maximalspiegel ($y_{\max}$: $6,24 \pm 2,13$ mcg/ml), an der großen Fläche unter der Serum-Konzentrationskurve (COTT: $1,286,5 \pm 176,6$ mcg min/ml) und der hohen renalen Eliminationsrate ($58,0 \pm 9,9\%$) ersichtlich ist.

Diese drei genannten Parameter lagen gegenüber dem Ampicillin-Trihydrat und Ampicillin-Natrium signifikant höher.

Auch gegenüber dem Pivampicillin bestand hinsichtlich der Fläche unter der Kurve für das Amoxycillin eine signifikante Vergrößerung, die ebenfalls für die Wiederfindungsquoten im Urin galt.

Der Vergleich der mittleren Serumkonzentrationsverläufe des Amoxycillins und des Pivampicillins ergab das charakteristische Verhalten beider Aminobenzylpenicilline zueinander. Zu den Abnahmezeitpunkten 30 min lagen die Pivampicillin-Serumkonzentrationen wesentlich über denen des Amoxycillins, zum Abnahmezeitpunkt 120 min bestanden keine eindeutigen Differenzen, und ab 4 Stunden bewegten sich die Amoxycillin-Konzentrationen erheblich über denen des Pivampicillins.

4.6. Unverträglichkeiten

Schwerwiegende Unverträglichkeiten wie Schock, Hautausschlag oder andere schwerwiegende Symptome traten bei keinem der Probanden nach Einnahme der zu untersuchenden Substanz auf.

Bei den anderen Begleiterscheinungen wie Übelkeit, Druckgefühl oder Brechreiz, die auch für den Patienten sehr belastend sein können und mitunter sogar im Ab-

bruch einer Therapie resultieren, zeigten sich deutliche Unterschiede: Klagte nach der Einnahme von Amoxycillin nur lediglich eine Versuchsperson ca. 2 Stunden nach der Applikation über leichtes Unwohlsein, so gaben nach der Einnahme von Pivampicillin 4 Probanden Übelkeit leichteren Grades an. In einem Fall war die Übelkeit von kurzandauerndem Brechreiz begleitet.

Nach der Einnahme von Ampicillin-Trihydrat gaben 6 Probanden Übelkeit mittleren Grades an. In einem dieser Fälle kam es zu Schwindelgefühl, in einem weiteren zu einem leichten Durchfall.

Bei Ampicillin-Trihydrat trat diese Übelkeit meist 1/2 bis 1 Stunde nach Applikation der Substanz auf. Die Begleiterscheinungen beim Ampicillin-Natrium glichen in Zeitpunkt und Umfang sehr denen des Ampicillin-Trihydrat. Allerdings trat nach Gabe von dieser Substanz bei keinem Probanden Durchfall auf.

5. DISKUSSION

5.1. Zusammenfassende Betrachtungen

An den im randomisierten Vergleich an 13 Probanden gewonnenen Daten sollte untersucht werden, ob eine Verbesserung der biologischen Verfügbarkeit des Ampicillins durch Änderung der pharmazeutischen Formulierungen möglich und erreicht worden war.

Ohne Zweifel bestehen Unterschiede zwischen den zahlreichen Ampicillin-Trihydrat-Präparaten, was in den Studien von MAYERSON und ENDRENYIL (39) sowie McLEOD et al. (37) gezeigt werden konnte.

Zwischen den einzelnen Ampicillin-Trihydraten konnten Differenzen bis zu 28%, bezogen auf die mittlere Fläche unter der Serumkonzentrationskurve des jeweiligen Patientenkollektivs, nachgewiesen werden (37, 39). Dieser Befund veranlaßte die "Food and Drug Administration" in den USA zur Formulierung von bestimmten Löslichkeits- und Verfügbarkeitsbedingungen hinsichtlich der Ampicillin-Präparate (56). Eine bessere und schnellere Löslichkeit soll das Ampicillin-Anhydrat gegenüber dem Trihydrat haben mit daraus resultierenden höheren Blutspiegeln beim Menschen (47, 48).

HILL et al. (22) sowie GAST und WEUTA (19) konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen und fanden keine Differenzen zwischen Trihydrat und Anhydrat, weder bei in vitro-, noch bei in vivo-Studien am Menschen.

Zu den Mitteilungen von POOLE et al. (47, 48) ist anzumerken, daß keine Einzelwerte und Streuungen angege-

ben wurden und die Mittelwertkurven beider Präparate keine bemerkenswerten Differenzen nach Einnahme der 250 Kapseln zeigten (Serum-Maximalkonzentrationen : Anhydrat ca. 2,0 mcg/ml, Trihydrat ca. 1,90 mcg/ml). Darüber hinaus wurden von POOLE et al. (48) für die Anhydrat-Probandengruppe fast doppelt soviel Testpersonen ausgewertet wie bei der Trihydrat-Gruppe, was aus biometrischen Gründen nicht unbedenklich erscheint.

5.1.1. Ampicillin-Trihydrat

Unter den oral zu verabreichenden bakteriziden Antibiotika nimmt das säurestabile Ampicillin (Alpha-Amino-Benzylpenicillin) aufgrund seines breiten Wirkungsspektrums eine wichtige Position ein. Zu wenig wird allerdings bei der oralen Chemotherapie die mäßige intestinale Resorption dieses Pharmakons berücksichtigt.

Die ersten Untersuchungen über die Pharmakokinetik von Ampicillin-Trihydrat nach oraler Gabe von BRUMFITT et al. (4), KNUDSEN et al. (34), NAUMANN (40) sowie AUHAGEN et al. (1) erbrachte eine renale Ausscheidungsrate von 28 - 33% der verabreichten Dosis nach 24 Stunden. Wenn auch diese Eliminationsquote aufgrund der Untersuchungen von COLE et al. (8) über die Penicillinsäureausscheidung im Harn nach oraler Penicillingabe nicht quantitativ der Absorptionsquote gleichzusetzen ist, so gilt doch die Harnausscheidung als recht gut zur Absorption korrelierender Parameter. Bei Vergleich der Mittelwerte der Serumkonzentrationen und Urineliminationen zu anderen Mitteilungen ergeben sich recht gute Übereinstimmungen zu AUHAGEN et al. (1), KNOTHE et al. (31), KNUDSEN et al. (34) sowie PIJEK et al. (46).

Alle Autoren fanden in Übereinstimmung mit den eigenen Befunden den späten und langsamen Anstieg der Ampicillin-Serumkonzentrationskurve mit Erreichung des Maximums nach frühestens 1 1/2 Stunden, im Mittel 2 - 3 Stunden, als Ausdruck der quantitativen Begrenzung und langsamen Absorption. Darüber hinaus wurde in vielen Publikationen (3, 27, 39, 40, 46) die erhebliche individuelle Streuung der Meßwerte mit in Einzelfällen durchaus unzureichenden Resorptionsraten betont, die aufgrund von Untersuchungen von MAYERSON und ENDRENYIL (39) auch noch auf deutliche intraindividuelle Variationen ausgedehnt werden muß. Dieses Phänomen der ausgeprägten gastrointestinalen Resorptionsschwankungen bei mäßig resorbierten Substanzen ist auch aus den Untersuchungen von LANGE (35) über das Penicillin-V und aus den Untersuchungen mit Digoxin (25, 42, 58) bekannt. Eine Vielfalt von Faktoren - sowohl physiologischer wie auch pharmazeutischer Natur - kann hier, wie schon besprochen, verantwortlich sein.

Ganz neue Aspekte hinsichtlich der hormonellen Beeinflussung der Ampicillin-Resorption wurden von PHILIPSON (45) vorgetragen. Diese Autorin fand bei biologischen Verfügbarkeitsstudien mit Ampicillin bei Schwangeren eine deutliche Verminderung der Absorption während der Gravidität gegenüber der Kontrolluntersuchung nach der Entbindung (45).

Die gleiche Resorptionseinbuße konnte auch bei Frauen festgestellt werden, die Ovulationshemmer einnahmen (45). Eine Verbesserung der Ampicillin-Resorption sollte durch die Verabreichung als Kalium- oder Natrium-Salz erreicht werden, ähnlich dem Effekt des Penicillin-V-Kaliums (24).

5.1.2. Ampicillin-Natrium

Die in unserer Resorptionsstudie an 13 Probanden gewonnenen Daten für das Ampicillin-Natrium sprechen nicht für eine Verbesserung der Resorptionscharakteristik dieses Antibiotikums gegenüber dem Ampicillin-Trihydrat.

Die gemessenen wie auch berechneten Serum-Maximalkonzentrationen, die Fläche unter der Serumspiegelkurve und die Invasionsparameter des Ampicillin-Natriums sind sogar etwas ungünstiger als die des Ampicillin-Trihydrats, nur die Urin-Eliminationsrate des Ampicillin-Natriums liegt mit $36,0 \pm 8,4\%$ gegenüber $33,6 \pm 7,7\%$ gering, statistisch nicht signifikant, über der des Ampicillin-Trihydrates. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von GAST und WEUTA (19) beim Menschen und denen von CABANA et al. (6) bei Hunden erhobenen Befunden überein, während HITZENBERGER et al. (24) beim Menschen nach Gabe von Ampicillin-Kalium deutliche, zum Teil signifikant höhere Serum-Maximalkonzentrationen, Flächen unter der Serum-Konzentrationskurve und Urin-Eliminationsraten im Vergleich zum Trihydrat nachwiesen.

Zu den Befunden von HITZENBERGER (24) müssen jedoch folgende methodische Einschränkungen gemacht werden: Es wurde für die Serumkonzentrationsmessungen der recht ungenaue Reihenverdünnungstest angewandt, für die Urinbestimmungen hingegen der Agar-Diffusionstest. Es fehlen auch in der Publikation von HITZENBERGER et al. (24) die Gewichtsangaben der einzelnen Probanden.

Eine wichtige Verbesserung der oralen Chemotherapie mit Aminobenzylpenicillinen konnte erst durch die Ent-

wicklung neuerer Derivate, wie z.B. Pivampicillin und Amoxycillin erreicht werden.

5.1.3. Pivampicillin

Die bisherigen pharmakokinetischen Untersuchungen des Pivampicillins (10, 11, 54, 55, 57) zeigten eine deutliche Verbesserung der Resorption gegenüber dem Ampicillin.

Insbesondere fiel der schnelle Anstieg der Serumspiegelkurve mit hohen Maximalkonzentrationen auf, was für eine rasch einsetzende, schnelle und umfangreiche Absorption aus dem oberen Gastrointestinaltrakt sprach. Bei der Interpretation und dem Vergleich von Studien über Ampicillin und Pivampicillin muß auf die Äquivalenz der Dosierungen geachtet werden, worauf HAMILTON-MILLER et al. (23) und HULTBERG (26) besonders hinwiesen.

Es muß auf der Basis der Molekulargewichte davon ausgegangen werden, daß 350 mg des gut wasserlöslichen Pivampicillin-Hydrochlorids 250 mg Ampicillin (wasserfrei) entsprechen.

Unter Zugrundelegung äquivalenter Dosierungen konnten in den vorliegenden Resorptionsuntersuchungen signifikant höhere Serum-Maximalkonzentrationen, Flächen unter der Serum-Spiegelkurve und Urin-Eliminationsraten gegenüber dem Ampicillin-Trihydrat und dem Ampicillin-Natrium nachgewiesen werden. Insbesondere die schnelle Invasionsgeschwindigkeit zeichnete das Pivampicillin gegenüber den anderen drei untersuchten Amino-Penicillinen aus, was durch die größte Invasionskonstante und die kürzeste Invasionshalbwertszeit belegt wurde.

Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den bisherigen Literaturmitteilungen ergibt eine gute Übereinstimmung zu KNOTHE (31), DAEHNE et al. (10), JORDAN et al. (27). ROHOLT et al. (49) sowie SIMON et al. (53) fanden etwas höhere mittlere Serum-Maximalkonzentrationen und Urin-Eliminationsquotienten; FOLTZ et al. (18) sowie VERBIST (57) berichten über erheblich höhere, teilweise fast doppelt so hohe Pivampicillinspiegel.

Eine Vergleichbarkeit der einzelnen Untersuchungsergebnisse mit den eigenen Messungen besteht allerdings nur in begrenztem Umfang, da die meisten der genannten Autoren die Körpergewichte ihrer Probanden nur unzureichend mitteilen und damit z.B. bei vorwiegend leichtgewichtigen Testpersonen hohe Serumkonzentrationen bei mengenmäßig gleicher Dosierung erreicht werden können. Darüber hinaus haben manche Autoren, wie VERBIST (57) keine Unterschiede zwischen nüchterner und postprandialer Applikation gemacht, obwohl auch für das Pivampicillin eine Beeinträchtigung der Resorption durch die gleichzeitige oder vorherige Nahrungsaufnahme von FERNANDES et al. (15) sowie JORDAN et al. (27) nachgewiesen werden konnte.

Insgesamt ließ sich die hervorragende Absorption des Pivampicillins in den vorliegenden Ergebnissen bestätigen.

5.1.4. Amoxycillin

Das Alpha-Amino-Beta-Hydroxybenzyl-Penicillin zeigte von den vier untersuchten Amino-Penicillinen die günstigsten Resorptionseigenschaften. Serum-Maximalkonzentrationen, Flächen unter der Serumspiegelkurve und Urin-Eliminationsraten lagen signifikant ($p < 0,05$) über

denen von Ampicillin-Trihydrat und Ampicillin-Natrium. Die Serumkinetik entsprach hinsichtlich der Invasion und Elimination weitgehend in ihrem Verlauf dem des Ampicillin-Trihydrates, nur lagen die mittleren Serum-Maximalkonzentrationen und die Fläche unter der Kurve (COTT) des Amoxycillins 1,7mal höher als die des Ampicillin-Trihydrates. Die Urin-Eliminationsraten unterschieden sich um den gleichen Faktor 1,7.

Gegenüber dem Pivampicillin bestand eine geringe, aber deutliche Überlegenheit des Amoxycillins bei der Fläche unter der Kurve und den Urin-Eliminationsraten; die Serummaximalkonzentrationen unterschieden sich nicht wesentlich. Der Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den bisherigen Literaturmitteilungen ergab eine gute Übereinstimmung zu den Resultaten von FIEGEL et al. (16), KNOTHE et al. (31), NAUMANN (41) sowie BODEY und NANCE (3). Letztere Autoren (3) fanden allerdings eine höhere Amoxycillin-Urinausscheidungsrate und vergleichsweise niedrigere Serumkonzentrationen nach Gabe von Ampicillin-Trihydrat.

NEU und WINSHELL (42) maßen etwas höhere Serumspiegel, CROYDON und SUTHERLAND (9) sowie GEDDES et al. (20) publizierten wesentlich höhere Serumkonzentrationen. Die Ursache für diese erheblichen Differenzen dürfte neben der mangelnden Berücksichtigung der unterschiedlichen Probandengewichte auch in methodischen Fehlermöglichkeiten liegen, die nach NAUMANN (41) aufgrund von Vergleichsuntersuchungen mit der englischen Arbeitsgruppe um SUTHERLAND insbesondere in der unterschiedlichen Wahl der Vorverdünnungen und Standardkurven.

Die bisher in der Literatur vorliegenden Vergleichsuntersuchungen (21, 26, 31, 57) belegen bei gleicher mi-

krobiologischer Aktivität die pharmakokinetische Überlegenheit des Pivampicillins und des Amoxycillins gegenüber dem Ampicillin-Trihydrat. Untersuchungen von BRUSCH et al. (5) mit dem Ergebnis, daß bei Dosierung von 4x500 mg pro Tag keine signifikanten Differenzen der Serumkonzentrationen zwischen Ampicillin-Trihydrat und Amoxycillin zu registrieren waren, widersprechen allen bisherigen Mitteilungen (21, 31, 57).

Zu dem Resultat von BRUSCH et al. (5) ist anzumerken, daß diese Autoren auffällig hohe Ampicillin-Serumspiegel ($y_{\max}$: $6,3 \pm 1,6$ mcg/ml) nach 500 mg Ampicillin-Trihydrat und Urineliminationsraten (58%) mitteilen. Als Erklärung für diese erstaunlich hohen Meßwerte wird von den Autoren eine besonders günstige Bioverfügbarkeit der eingesetzten Ampicillincharge vermutet.

Zwischen dem Amoxycillin und dem Pivampicillin kann unter Zusammenfassung und Berücksichtigung der bisher mitgeteilten Daten in der Literatur (20, 31, 44, 57) sowie nach den eigenen Erkenntnissen keine entscheidende pharmakokinetische Überlegenheit eines der beiden Präparate gefolgert werden. Aus zwei Gründen scheint für die orale Antibiotika-Therapie in der Praxis das Amoxycillin besser geeignet zu sein:

1. Der größere zeitliche Dosisumsatz des Amoxycillins bewirkt hohe Serumkonzentrationen über einen längeren Zeitraum.
2. Die Registrierung der gastrointestinalen Nebenwirkungen schon bei der kleinen Zahl der hier untersuchten Probanden zeigt doch eine erhebliche gastrale Unverträglichkeit des Pivampicillins in Form von Oberbauchschmerzen, Druckbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen. Diese

Symptomatik konnte auch durch postprandiale Applikation kaum gebessert werden.

In welchem Maße die weiteren gastrointestinalen Nebenwirkungen, besonders Diarrhöen, durch die höheren Resorptionsraten des Pivampicillins und des Amoxycillins gegenüber dem Trihydrat vermieden werden können, ist bisher nicht exakt geklärt. Immerhin liegen mikrobiologische Untersuchungen von KNOTHE et al. (32, 33) vor, die den üblichen Abfall der Keimzahl von Enterokokken, Bifidusbakterien, Bakteroidaceae und der Clostridien unter einer Ampicillin-Trihydrat-Therapie während der Pivampicillin-Medikation nicht beobachten konnten. Unverändert blieb bei beiden Antibiotika jedoch der Anstieg der resistenten E. coli-Stämme.

In neuerer Zeit berichten SIMON et al. (52) über ein neues Ampicillinderivat, das Bacampicillin.

In einer Vergleichsstudie zwischen Ampicillin und Bacampicillin fanden sie nach oraler Gabe von äquimolekularen Dosen deutliche Unterschiede zwischen den beiden Substanzen. Nach oraler Gabe von 0,8 g Bacampicillin stieg die Serumkonzentration innerhalb von einer Stunde auf den Maximalspiegel von 11,3 µg/ml, während nach Gabe der äquimolaren Dosis von Ampicillin der Maximalspiegel erst nach 2 1/2 Stunden erreicht wurde und bei 3,2 µg/ml lag. Die Fläche unter der Serumspiegelkurve betrug in dieser Studie beim Ampicillin 11,1, beim Bacampicillin 28,1. Keine Aussagen werden in dieser Arbeit gemacht über Nebenwirkungen sowie Unverträglichkeiten der untersuchten Substanzen.

EKSTRÖM et al. (14) beobachteten nach Behandlung von 152 Patienten mit Ampicillin bei 15 Patienten (9,9%) das Auftreten einer Diarrhoe, hingegen trat nach Be-

handlung von 255 Patienten mit Bacampicillin lediglich bei einem Patienten (9,4%) eine Diarrhoe auf. Die Serummaximalwerte für das Bacampicillin waren in dieser Studie 2,5- bis 3mal höher als nach Gabe von äquimolekularen Dosen von Ampicillin. MAGNI et al. (38) fanden ebenfalls nach der Gabe von Bacampicillin größere maximale Serumspiegel als nach Einnahme von Ampicillin. Der Mittelwert der individuellen maximalen Serumspiegel betrug nach 400 mg Bacampicillin 7,7 mg/l. Er war höher als nach 500 mg Ampicillin (5,2 mg/l). Außerdem wurde gezeigt, daß Bacampicillin schneller resorbiert wurde als Ampicillin. Eine Resorptionsrate von 90% wurde bereits nach 1 Stunde erreicht, bei Ampicillin erst nach 2 1/2 Stunden.

6. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Ampicillin

Das in der bisherigen oralen Aminobenzylpenicillin-Therapie vorwiegend eingesetzte Ampicillin-Trihydrat wird beim Menschen nur langsam und mäßig resorbiert. Darüber hinaus bestehen erhebliche intra- und interindividuelle Schwankungen der Resorption.

Ampicillin-Natrium

Das Ampicillin-Natrium zeigt bei gleicher oraler Dosis keine höheren Serumkonzentrationen und Eliminationsraten im Urin im Vergleich zum Ampicillin-Trihydrat.

Amoxycillin/Pivampicillin

Pivampicillin und Amoxycillin sind Aminobenzylpenicilline mit signifikant günstigeren Resorptionseigenschaften als Ampicillin-Trihydrat und Ampicillin-Natrium, was im randomisierten Vergleich nach dosisäquivalenter Applikation belegt werden konnte.

Zwischen Pivampicillin und Amoxycillin konnten keine wesentlichen pharmakokinetischen Differenzen nachgewiesen werden. Nach Pivampicillin stieg die Serumkonzentration am schnellsten an und das Maximum wurde am frühesten erreicht.

Amoxycillin zeigte einen breiten Verlauf der Serumspiegelkurve mit langsamerem Anstieg und länger persi-

stierenden höheren Konzentrationen, so daß dieses Pharmakon - auch wegen der besseren Verträglichkeit - für die Antibiotikatherapie der Vorzug gegeben werden sollte.

Als Dosierung werden für Amoxycillin täglich 3 bis 4 x 750 mg (3 bis 4 x 11 mg/kg KG) empfohlen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. AUHAGEN, E., Ch. GLOXHUBER, G. HECHT, Th. KNOTT,
H. OTTEN, E. RAUENBUSCH, K.H. RISSE, J. SCHMIDT,
W. SCHOLTAN, A.M. WALTER:
Ampicillin-Binotal: Ein Breitspektrum-Penicillin.
Arzneim.-Forsch. 12, 791 (1962)
2. BATCHELOR, R.R., F.R. DOYLE, J.H.C. NAGLOR, J.N.
ROBINSON:
Synthesis of penicillin: 6-aminopenicillanic
acid in penicillin fermentations.
Nature, Lond. 183, 257 (1959)
3. BODEY, G.P. and J. NANCE:
Amoxicillin: In vitro and pharmacological
studies.
Antimicrob. Agents Chemother. 1972, 358
4. BRUMFITT, W.A., A. PERCIVAL and M.J. CARTER:
Treatment of urinary tract infections with
ampicillin.
Lancet I, 130 (1962)
5. BRUSCH, J.L., M.L. BERGERON, M. BARZA, L. WEIN-
STEIN:
An in vitro and pharmacological comparison of
amoxicillin and ampicillin
Am. J. Med. Sci. 267, 41 (1974)
6. CABANA, B.E., L.E. WILLHITE and M.E. BIERWAGEN:
Pharmacokinetic evaluation of the oral absorp-
tion of different ampicillin preparations in
beagle dogs.
Antimicrob. Agents Chemother., 35 (1969)
7. CHAIN, E., H.W. FLOREY, A.D. GARDNER, N.G. HEATLEY,
M.A. JENNINGS, J. ORR-EWING, A.G. SANDERS:
Penicillin as a chemotherapeutic agent.
Lancet Aug. 24, 226 (1940)
8. COLE, M., D.M. KENIG, V.A. HEWITT:
Metabolism of penicillins or penicillanic acids
and 6-aminopenicillanic acid in man and its
significance in assessing penicillin absorption.
Antimicrob. Agents Chemother., 463 (1973)

9. CROYDON, E.A.P. and R. SUTHERLAND:
Alpha-amino- β -hydroxybenzylpenicillin (BRL 233),
a new semisynthetic penicillin: Absorption and
excretion in man.
Antimicrob. Agents Chemother., 427 (1971)
10. DAEHNE, v.W., E. FREDERIKSEN, E. GUNDERSEN, F.
LUND, P. MORCH, H.J. PETERSEN, K. ROHOLT, L.
TYBRING and W.O. GODFREDSEN:
Acyloxymethyl-esters of ampicillin.
M. med. Chem. 13, 607 (1970)
11. DAEHNE, v.W., W.O. GODFREDSEN, K. ROHOLT, L.
TYBRING:
Pivampicillin, a new orally active ampicillin
ester.
Antimicrob. Agents Chemother., 431 (1971)
12. DOYLE, F.P., A.A.W. LONG, J.H.C. NAYLER, E.R.
STEVE:
Nature (Lond.), 192, 1183 (1961) .
13. EHRLICH, P., S. HATA:
The Experimental Chemotherapy of Spirillooses,
pp 64 and 70.
Springer Verlag (1910)
14. EKSTRÖM, B., U. FORSGREN, L. MAGNI, B.S. JÖBERG,
J. SJOVALL, R. TOLG:
Journal of Drug Research, 39 (1977/2)
15. FERNANDES, C.A., J.P. MENGZES and L. XIMENES:
The effect of food on the absorption of pivampi-
cillin and a comparison with the absorption of
ampicillin potassium.
J. Int. Med. Res. 1, 580 (1973)
16. FIEGEL, P., D. HÖFFLER, H. KÖHLER, H.J. WERNER:
Amoxicillin, Pharmakokinetik und Erfahrungen bei
der Behandlung von Harnwegsinfektionen.
Chermotherapy 18, 57 (1973)
17. FLEMING, A.:
On the antibacterial action of cultures of an
penicillinum with special reference to their use
in the isolation of B. influence.
Brit. J. exp. Path., 10, 226 (1929)

18. FOLTZ, E.L., J.W. WEST, J.H. BRESLOW and H. WALLIK:
Clinical pharmacology of pivampicillin.
Antimicrob. Agents Chemother., 442 (1971)
19. GAST, K.J., H. WEUTA:
Resorption des Ampicillin nach oraler Gabe als
Trihydrat, Anhydrat oder Na-Salz.
Therapiewoche 45, 4312 (1973)
20. GEDDES, A.M., J.D. WILLIAMS, J. KOSMIDIS, J.A.D.
GODALL, J. ANDREWS:
Clinical pharmacological studies with a semi-
synthetic penicillin, alpha-amino-beta-hydroxy-
benzyl-penicillin. In: Advances Antimicrobial
and Antineoplastic Chemotherapy.
Urban & Schwarzenberg, München, 981 (1972)
21. GORDON, R.C., C. REGAMEY and W.M.M. KIRBY:
Comparative Clinical pharmacology of amoxicillin
and ampicillin administered orally.
Antimicrob. Agents Chemother., 504 (1972)
22. HILL, H., A. HAGER, C.B. TASKIS:
Comparative dissolution rates of the anhydrous
and trihydrate forms of ampicillin
J. Pharm. Pharmac. 24, Suppl. 152 (1972)
23. HAMILTON-MILLER, J.M.T., J. KOSMIDIS and W. BRUM-
FITT:
Pharmacokinetic studies with a new pivampicil-
lin: The free base.
Infection 2, 193 (1974)
24. HITZENBERGER, G. and I. JASCHEK:
Comparative studies on the absorption of ampi-
cillin trihydrate and potassium ampicillin.
Int. J. Clin. Pharmacol. 9, 114 (1974)
25. HUFMANN, D.J. and D.L. AZARNOFF:
Absorption of orally given digoxin preparations.
J. Amer. Med. Ass. 222, 957 (1972)
26. HULTBERG, E.R. and B. BACKELIN:
Studies on the absorption of pivampicillin and
ampicillin.
Scand. J. inf. Dis. 4, 149 (1972)

27. JORDAN, M.C., J.B. de MAINE and W.M.M. KIRBY:
Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin.
Antimicrob. Agents Chemother., 438 (1971)
28. KAUFMANN, KLEIN, J.O., M. FINLAND:
Ampicillin activity in vitro and absorption and excretion in normal young men.
Am. J. Med. Sci. 245, 544 (1963)
29. KOCH, R.:
Zur Untersuchung von pathogenen Organismen.
Mitt. a.d. Kaiserl. Gesundheitsamt 1, 1-48
30. KNOTHE, H.:
In vitro Aktivität von Amoxicillin.
In: Advances Clin. Pharmacol.
Urban & Schwarzenberg, München, 7, 16 (1974)
31. KNOTHE, H., B. LAUER und K. FABRICIUS:
Ampicillin, Pivampicillin und Amoxicillin.
Arzneim. Forsch. 24, 951 (1974)
32. KNOTHE, H. und K. LEMBKE:
Der Einfluß von Ampicillin und Pivampicillin auf die Darmflora des Menschen.
Zbl. Bakt. Hyg. J. abt. Orig. A. 223, 324 (1973)
33. KNOTHE, H. und B. WIEDEMANN:
Die Wirkung von Ampicillin auf die Darmflora des gesunden Menschen.
Zbl. Bakt. I. Abt. Orig., 197, 234 (1965)
34. KNUDSEN, E.T. and G.N. ROLISON:
Absorption and excretion of "penboitin".
Brit. Med. J. II, 198 (1961)
35. LANGE, A. und R. VOLKENING:
Individuell unterschiedliche Resorption oral verabreichter Penicilline.
Arzneim. Forsch. 9, 64 (1959)
36. LUPINSKY, J. et S. BERTHOUD:
Absorption de la pénicilline V et affection digestives.
Schweiz. Rundschau Med. 62, 959 (1973)

37. McLEOD, C., H. RABIN, J. RUEDY, M. CARON, D. ZAROWNY and R.O. DAVIES:
Comparative bioavailability of three brands of ampicillin.
Canad. Med. Ass. J. 107, 203 (1973)
38. MAGNI, L., J. SJÖVALL, E. SYVÄLAHTI:
Comparison Clinical Pharmacology of Bacampicillin and high oral dosis of Ampicillin.
Infection 6 Nr. 6, 283 (1978)
39. MAYERSON, M. and L. ENDRENYIL:
Relative bioavailability of commercial Ampicillin formulations in men.
Canad. Med. Ass. J. 109, 989 (1973)
40. NAUMANN, P.:
Ampicillin-antibakterielle Aktivität und Wirkstoffkonzentrationen in vivo.
Arzneim. Forsch. 12, 984 (1962)
41. NAUMANN, P.:
Neue Entwicklung auf dem Gebiet der Antibiotika-Therapie:
Internist 16, 407 (1975)
42. NEU, N.C. and E.B. WINSHELL:
Pharmacological studies of 6-D(-)6-amino- β -hydroxy-phenylacetamidopenicillanic acid in humans.
Antimicrob. Agents Chemother. 423 (1971)
43. OAKES, M., R.P. HUMAN and P.D. MEERS:
Serum-Levels of four antibiotics administered orally to patients in general practice.
Lancet I, 222 (1973)
44. PASTEUR, L.:
Mémoire sur la fermentation appelée lactique.
Mem. Soc. Sci. Agric. Arts., Lille 5, 13 (1858)
45. PHILIPSON, A.:
Possible influence of female sex hormones on the absorption of ampicillin.
15. Intersc. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., September 1975, Washington, Abstracts 13

46. PIJEK, J., H. SOEP and J.L. FRAUX:
In vivo comparison of two galenic ampicillin-trihydrate.
Chemotherapy 21, 11 (1975)
47. POOLE, J.W. and Ch. K. BANAL:
Dissolution behaviour and solubility of anhydrous and trihydrate forms of ampicillin.
J. Pharm. Sci. 57, 1945 (1968)
48. POOLE, J.S., G. OWEN, J. SILVERIO, J.N. FREYHOF and S. ROSEMAN:
Physiochemical factors influencing the absorption of the anhydrous and trihydrate forms of ampicillin.
Curr. Ther. Res., 10, 292 (1968)
49. ROHOLT, K., B. NIELSEN and E. KRISTENSEN:
Clinical pharmacology of pivampicillin
Antimicrob. Agents Chemother., 563 (1974)
50. SUTHERLAND, R.:
Protein binding in relation to therapeutic effect.
Int. J. Clin. Pharmacol. Suppl. Pyopen (1965)
51. ROLISON, G.N., R. SUTHERLAND:
The binding of antibiotics to serum proteins.
Brit. J. Pharmacol. 25, 638 (1965)
52. SIMON, C., V. MALERCYK, M. KLAUS:
Die klinische Pharmakologie von Bacampicillin im Vergleich zu Ampicillin.
Med. Klin. 73, 910 (Nr. 24) (1978)
53. SIMON, S., R. NEHLS, V. MALERCYK, W. TOELLER, ZIEROTT und K. LEHMANN:
Pivampicillin, ein neues Ampicillin-Derivat.
Dtsch. Med. Wschr., 99, 137 (1974)
54. SIMON, S., W. TOELLER:
Pharmakokinetische Eigenschaften von Amoxicillin bei Erwachsenen und Kindern.
In: Advances Clin. Pharmacol.
Urban & Schwarzenberg, München, 31 (1974)

55. SUTHERLAND, R., E.A.P. CROYDON and G.N. ROLISON:
Amoxicillin: A new-semi-synthetic penicillin.
Brit. Med. J. II, 13 (1972)
56. 156 U.S. Pharmacopeia, 18th ed.:
Easton, Pennsylvania 1970; pp 197 and 934
57. VERBIST, L.:
Triple crossover study absorption and excretion
of ampicillin, pivampicillin and amoxicillin.
Antimicrob. Agents Chemother., 588 (1974)
58. WAGNER, J.G., M. CHRISTENSEN, E. SAHMAR, D. BLAIR,
J.D. YATES, P.W. WILLIS, A.J. SEDMAN, R.G.
STOLL:
Equivalence lack in digoxin plasma levels.
J. Amer. Med. Ass., 224, 199 (1973)

8. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

	<u>Seite</u>
Abb. a) Strukturformel der 6-Aminopenicillinsäure	4
Abb. b) Strukturformel des Ampicillin	5
Abb. 1 Ampicillin-Regressionskurve mit Einzelwerten im Serum nach oraler Nüchtern-gabe von 577 mg Ampicillin-Trihydrat (500 mg aktive Substanz) bei 13 Probanden	53
Abb. 2 Ampicillin-Regressionskurve im Serum nach oraler Nüchtern-gabe von 577 mg Ampicillin-Trihydrat (500 mg aktive Substanz) bei dem Probanden A.S.	54
Abb. 3 Ampicillin-Regressionskurve mit Einzelwerten im Serum nach oraler Nüchtern-gabe von 532 mg Ampicillin-Natrium (500 mg aktive Substanz) bei 13 Probanden	55
Abb. 4 Ampicillin-Regressionskurve im Serum nach oraler Nüchtern-gabe von 532 mg Ampicillin-Natrium (500 mg aktive Substanz) bei dem Probanden V.W.	56
Abb. 5 Ampicillin-Regressionskurve mit Einzelwerten im Serum nach oraler Nüchtern-gabe von 700 mg Pivampicillin (500 mg aktive Substanz) bei 13 Probanden	57
Abb. 6 Ampicillin-Regressionskurve im Serum nach oraler Nüchtern-gabe von 700 mg Pivampicillin (500 mg aktive Substanz) bei dem Probanden H.B.	58
Abb. 7 Amoxycillin-Regressionskurve mit Einzelwerten im Serum nach oraler Nüchtern-gabe von 575 mg Amoxycillin-Trihydrat (500 mg aktive Substanz) bei 13 Probanden	59
Abb. 8 Amoxycillin-Regressionskurve im Serum nach oraler Nüchtern-gabe von 575 mg Amoxycillin-Trihydrat (500 mg aktive Substanz) bei dem Probanden A.S.	60
Abb. 9 Vergleich der mittleren Serumkonzentrationskurven nach Gabe von Ampicillin-Trihydrat, Ampicillin-Natrium, Pivampicillin und Amoxycillin (jeweils 500 mg aktive Substanz) bei 13 Probanden	61

Abb. 10 Vergleich der mittleren Urin-Eliminationsraten (mit Standardabweichungen) über 24 Stunden nach Gabe von Ampicillin-Trihydrat, Ampicillin-Natrium, Pivampicillin und Amoxycillin (jeweils 500 mg aktive Substanz) bei 13 Probanden	62
---	----

9. VERZEICHNIS DER TABELLEN

	<u>Seite</u>
Tab. 1 Ampicillin-Serumkonzentrationen bei 13 normalen Probanden nach einmaliger oraler Nüchterngabe von 500 mg Ampicillin-Trihydrat	63
Tab. 2 Mittelwerte mit Standardabweichungen der Serumkonzentrationen bei 13 normalen Probanden nach oraler Nüchterngabe von 500 mg ampicillin-Trihydrat (Bezug auf ein mittleres Körpergewicht von 70,0 kg)	64
Tab. 3 Ampicillin-Ausscheidung im Urin bei 13 Probanden nach oraler Nüchterngabe von 500 mg Ampicillin-Trihydrat	65
Tab. 4 Ampicillin-Serumkonzentrationen bei 13 Probanden nach einmaliger oraler Nüchterngabe von 500 mg Ampicillin-Natrium	66
Tab. 5 Mittelwerte der Standardabweichungen der Serumkonzentrationen bei 13 normalen Probanden nach oraler Nüchterngabe von 500 mg Ampicillin-Natrium (Bezug auf ein mittleres Körpergewicht von 70,0 kg)	67
Tab. 6 Ampicillin-Ausscheidung im Urin bei 13 normalen Probanden nach oraler Nüchterngabe von 500 mg Ampicillin-Natrium	68
Tab. 7 Ampicillin-Serumkonzentrationen bei 13 normalen Probanden nach einmaliger oraler Nüchterngabe von 700 mg Pivampicillin (500 mg Ampicillinäquivalent)	69
Tab. 8 Mittelwerte mit Standardabweichungen der Serumkonzentrationen bei 13 normalen Probanden nach oraler Nüchterngabe von 700 mg Pivampicillin - 500 mg Ampicillinäquivalent - (Bezug auf ein mittleres Körpergewicht von 70,0 kg)	70
Tab. 9 Ampicillin-Ausscheidung im Urin bei 13 normalen Probanden nach oraler Nüchterngabe von 700 mg Pivampicillin (500 mg Ampicillinäquivalent)	71

	<u>Seite</u>
Tab. 10 Amoxycillin-Serumkonzentrationen bei 13 normalen Probanden nach einmaliger oraler Nüchterngabe von 500 mg Amoxycillin-Trihydrat	72
Tab. 11 Mittelwerte mit Standardabweichungen der Serumkonzentrationen bei 13 normalen Probanden nach oraler Nüchterngabe von 500 mg Amoxycillin (Bezug auf ein mittleres Körpergewicht von 70,0 kg)	73
Tab. 12 Amoxycillin-Ausscheidung im Urin bei 13 Probanden nach oraler Nüchterngabe von 500 mg Amoxycillin-Trihydrat	74
Tab. 13 Pharmakokinetische Parameter (mit Standardabweichungen) im Serum nach oraler Nüchterngabe von jeweils 500 mg effektiver Substanz: Ampicillin-Trihydrat, Ampicillin-Natrium, Pivampicillin und Amoxycillin	75

10. ANHANG

10.1. Abbildungen

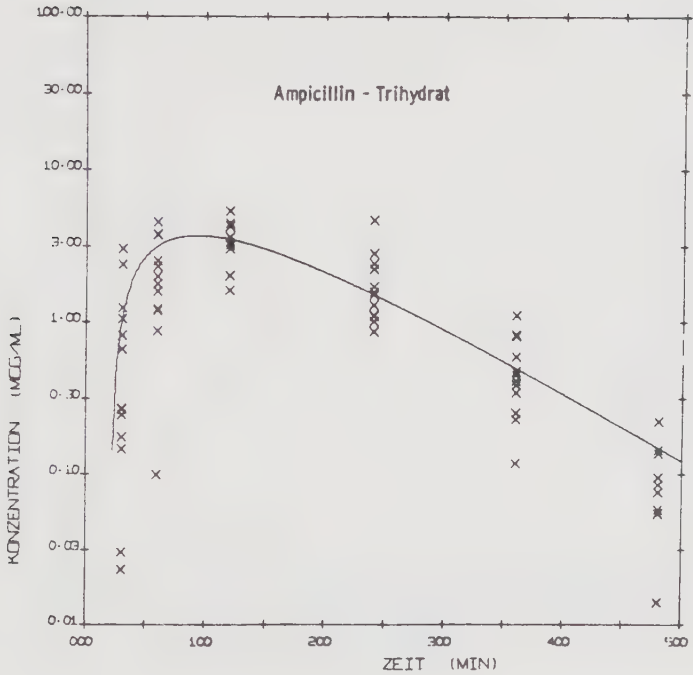


Abb. 1: Ampicillin-Regressionskurve mit Einzelwerten im Serum nach oraler Nüchternabgabe von 577 mg Ampicillin-Trihydrat (500 mg aktive Substanz) bei 13 Probanden

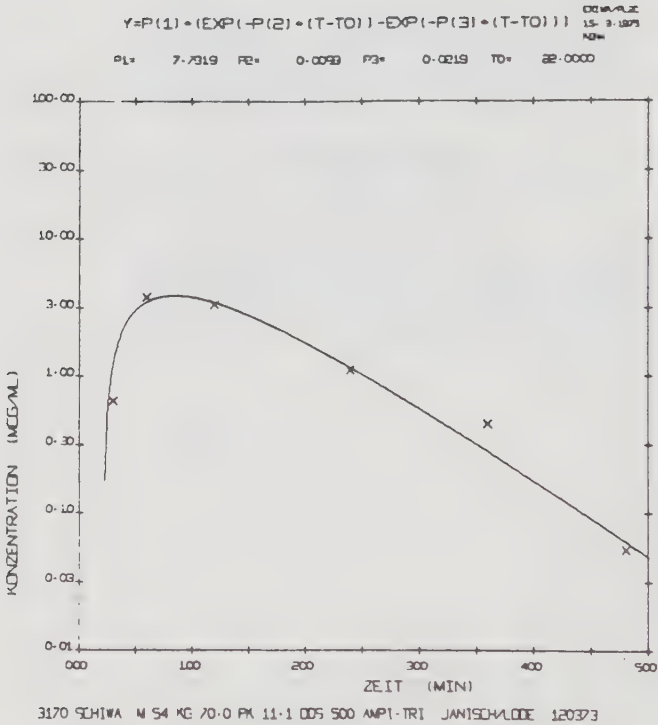


Abb. 2: Ampicillin-Regressionskurve im Serum nach oraler Nüchterngabe von 577 mg Ampicillin-Trihydrat (500 mg aktive Substanz) bei dem Probanden A.S.

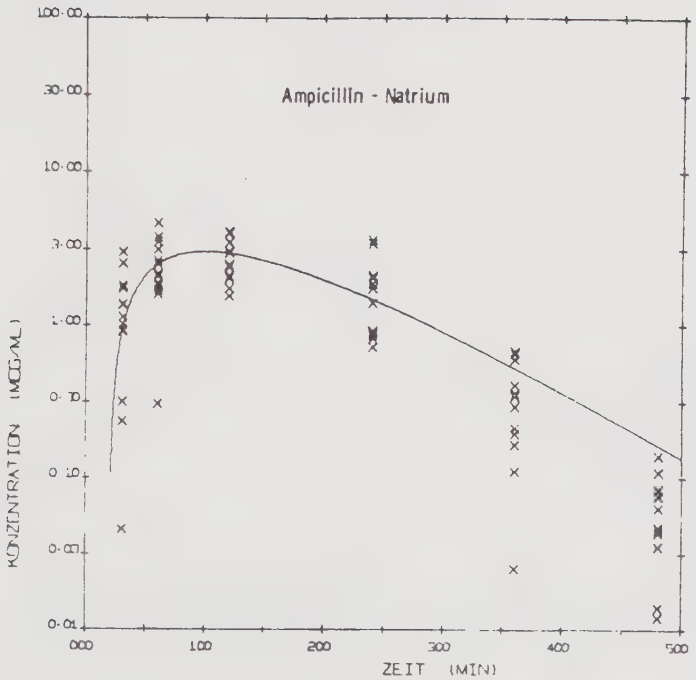


Abb. 3: Ampicillin-Regressionskurve mit Einzelwerten im Serum nach oraler Nüchterngabe von 532 mg Ampicillin-Natrium (500 mg aktive Substanz) bei 13 Probanden

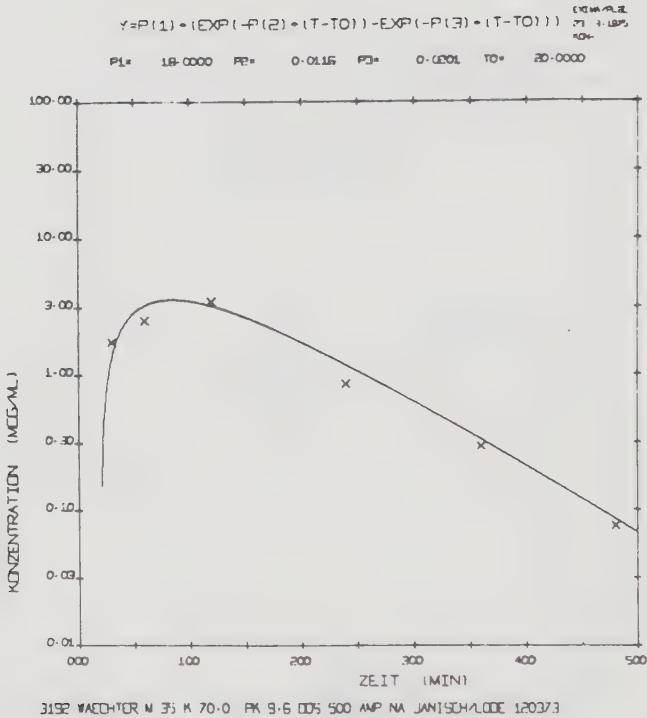


Abb. 4: Ampicillin-Regressionskurve im Serum nach oraler Nüchterngabe von 532 mg Ampicillin-Natrium (500 mg aktive Substanz) bei dem Probanden V.W.

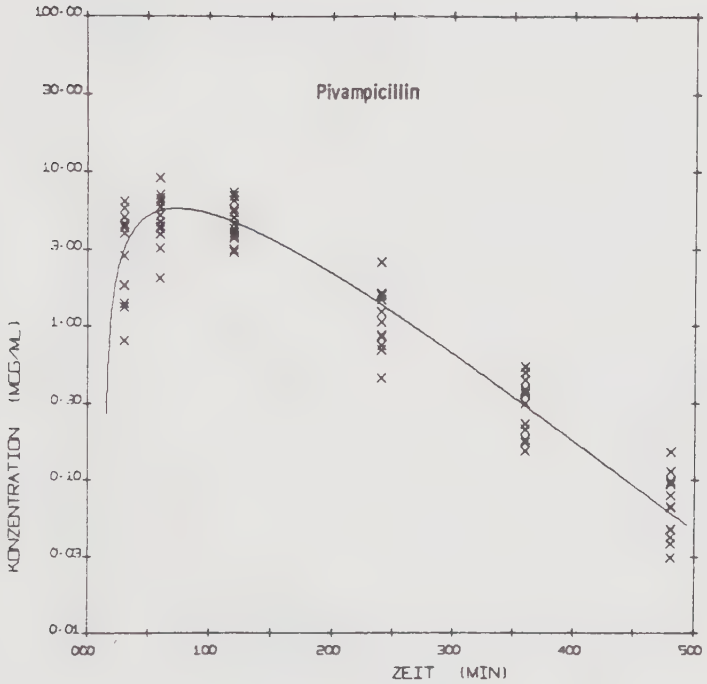


Abb. 5: Ampicillin-Regressionskurve mit Einzelwerten im Serum nach oraler Nüchterngabe von 700 mg Pivampicillin (500 mg aktive Substanz) bei 13 Probanden

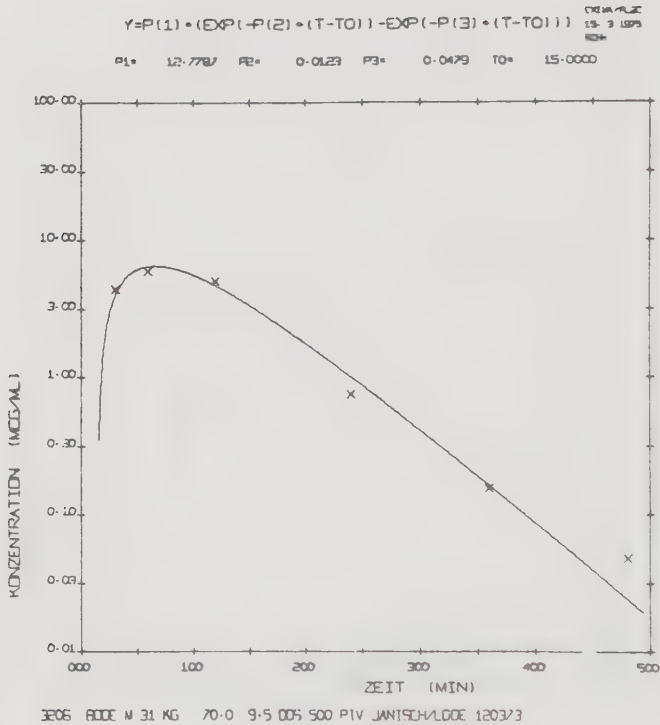


Abb. 6: Ampicillin-Regressionskurve im Serum
 nach oraler Nüchterngabe von 700 mg
 Pivampicillin (500 mg aktive Substanz)
 bei dem Probanden H.B.

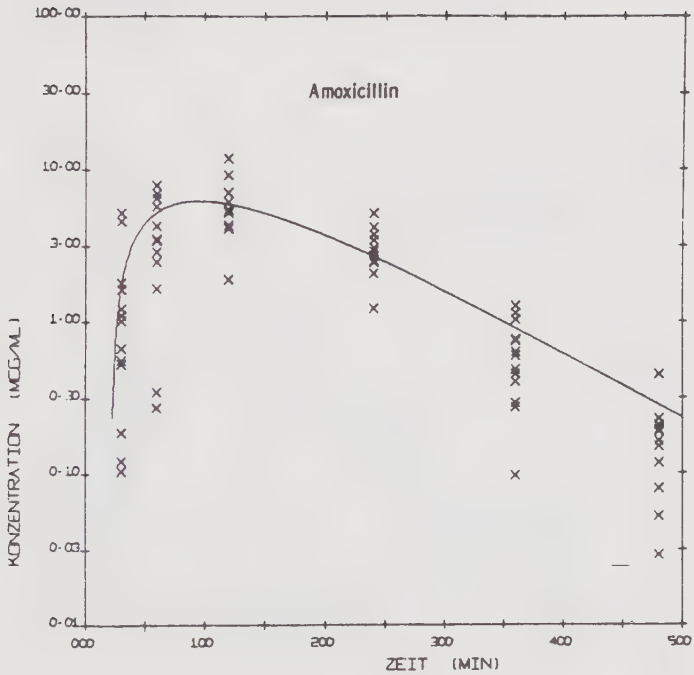


Abb. 7: Amoxycillin-Regressionskurve mit Einzelwerten im Serum nach oraler Nüchterngabe von 575 mg Amoxycillin-Trihydrat (500 mg aktive Substanz) bei 13 Probanden

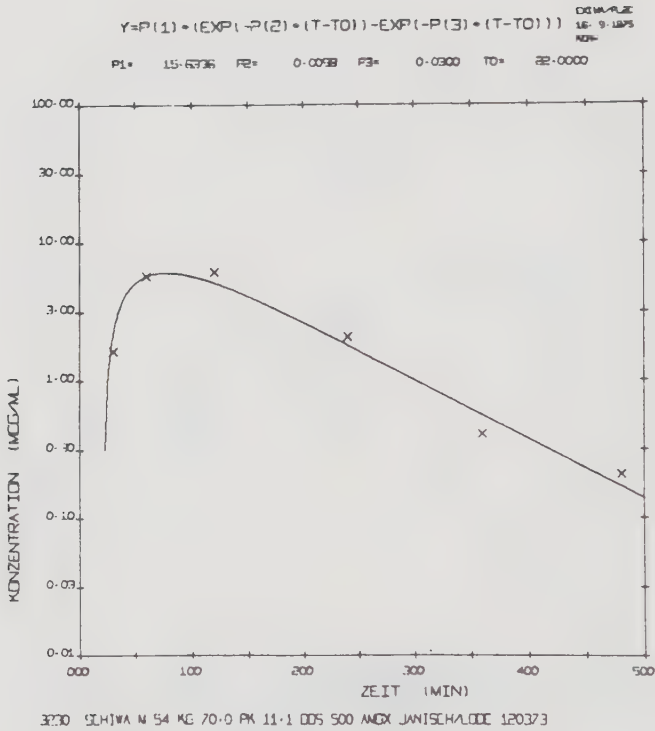


Abb. 8: Amoxycillin-Regressionskurve im Serum nach oraler Nüchterngabe von 574 mg Amoxycillin-Trihydrat (500 mg aktive Substanz) bei dem Probanden A.S.

Serumkonz.
(mcg / ml)

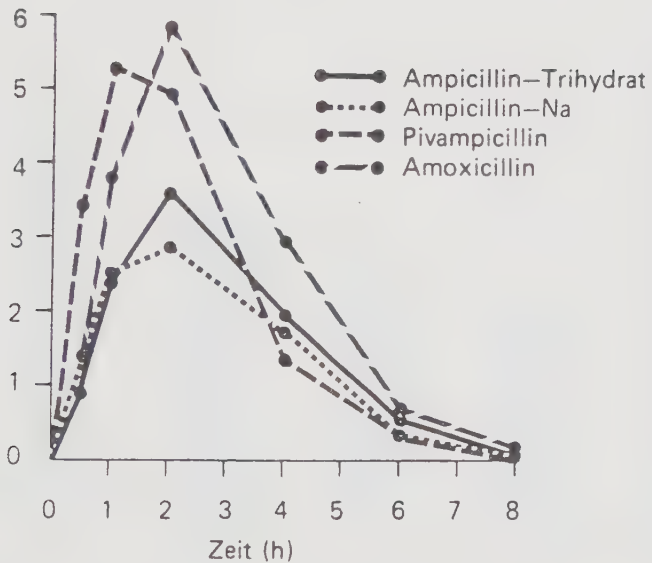


Abb. 9: Vergleich der mittleren Serumkonzentrationskurven nach Gabe von Ampicillin-Trihydrat, Ampicillin-Natrium, Pivampicillin und Amoxycillin (jeweils 500 mg aktive Substanz) bei 13 Probanden

Urin-Elimination
(in % der Dosis)

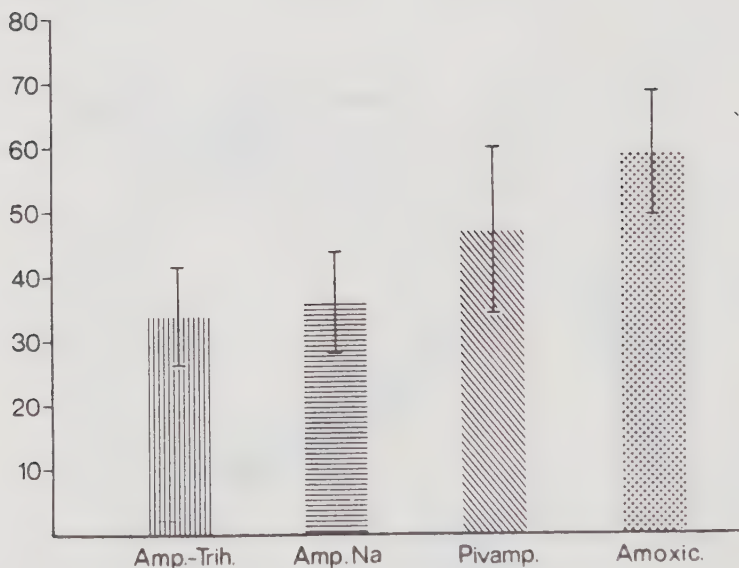


Abb. 10: Vergleich der mittleren Urin-Eliminationsraten (mit Standardabweichungen) über 24 Stunden nach Gabe von Ampicillin-Trihydrat, Ampicillin-Natrium, Pivampicillin und Amoxycillin (jeweils 500 mg aktive Substanz) bei 13 Probanden

10.2. Tabellen

Probanden	Alter	Gewicht (kg)	Leerwert	Zu den einzelnen Abnahmezeitpunkten in mcg/ml							
				0,5 Std	1 Std	2 Std	4 Std	6 Std	8 Std		
A.H. weibl.	23	61,5	< 0,03	0,03	2,50	2,04	1,38	0,48	0,07		
J.K. weibl.	25	59,5	< 0,03	0,95	1,43	3,52	1,85	0,27	0,09		
J.K. weibl.	22	55,5	< 0,03	0,31	3,17	4,50	1,27	0,43	0,12		
J.R. weibl.	32	55,5	< 0,03	1,31	2,25	2,55	1,90	0,52	0,12		
S.S. weibl.	26	68,0	< 0,03	0,15	1,22	4,60	0,88	0,12	0,03		
R.T. weibl.	30	53,0	< 0,03	0,04	0,13	4,20	2,25	0,78	0,18		
H.B. männl.	31	68,0	< 0,03	2,44	3,84	3,70	1,32	0,26	0,06		
C.J. männl.	24	82,0	< 0,03	0,23	1,35	1,71	2,40	0,68	0,19		
H.L. männl.	33	72,4	< 0,03	0,17	0,84	4,08	4,47	1,06	0,14		
L.M. männl.	47	75,0	< 0,03	1,15	4,22	5,00	2,24	0,44	0,08		
A.S. männl.	54	76,0	< 0,03	0,61	3,48	3,06	1,01	0,41	0,05		
W.V. männl.	34	95,0	< 0,03	3,06	4,40	3,19	1,62	0,22	0,06		
V.W. männl.	35	66,5	< 0,03	0,28	2,44	4,50	2,32	0,86	0,08		
Mittelwert	32	68,3		0,83	2,41	3,59	1,92	0,50	0,10		
SD		± 11,9		± 0,96	± 1,36	± 0,92	± 0,92	± 0,27	± 0,05		

Tab. 1: Ampicillin-Serumkonzentrationen bei 13 normalen Probanden nach einmaliger oraler Nüchtergabe von 500 mg Ampicillin-Trihydrat.

Gewicht		0,5 Std	1,0 Std	2,0 Std	4,0 Std	6,0 Std	8,0 Std
(kg)		mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml
Mittelwert	70,0	< 0,03	0,88	2,43	3,46	1,87	0,48
(n = 13)							0,09
SD							
		± 1,18	± 1,65	± 1,10	± 1,02	± 0,28	± 0,05

Tab. 2: Mittelwerte mit Standardabweichungen der Serumkonzentrationen bei 13 normalen Probanden nach oraler Nüchterngabe von 500 mg Ampicillin-Trihydrat (Bezug auf ein mittleres Körpergewicht von 70,0 kg).

Probanden	Leerwert	Ausscheidung 0-6 Stunden		Ausscheidung 6-12 Stunden		Ausscheidung 12-24 Stunden		Ausscheidung in 24 Stunden				
		Menge ml	Konz. mcg/ml	Aussch. mg	Menge ml	Konz. mcg/ml	Aussch. mg	Menge ml	Konz. mcg/ml	Aussch. mg	Aussch. % d.Dos.	
A.H. weibl.	< 0,03	114	920	104,9	170	104,10	17,7	340	2,73	0,9	123,5	24,7
J.K. weibl.	< 0,03	330	544	179,5	860	10,40	8,9	155	2,28	0,4	188,8	38,1
J.K. weibl.	< 0,03	155	1000	155,0	300	23,00	6,9	295	1,90	0,6	162,5	32,5
J.R. weibl.	< 0,03	290	520	150,8	350	22,50	7,9	324	1,80	0,6	159,3	31,9
S.S. weibl.	< 0,03	383	350	134,1	342	7,15	2,4	270	1,17	0,3	136,8	27,6
R.T. weibl.	< 0,03	264	510	134,6	210	59,00	12,4	205	2,38	0,5	147,5	29,5
H.B. männl.	< 0,03	150	1500	225,0	1310	5,00	6,5	1061	0,30	0,3	231,8	46,5
C.J. männl.	< 0,03	145	690	100,1	195	100,00	19,5	380	3,15	1,2	120,8	24,1
H.L. männl.	< 0,03	224	600	134,4	202	125,00	25,2	238	3,23	0,8	160,4	32,0
L.M. männl.	< 0,03	130	1386	180,2	284	74,00	14,4	350	2,16	0,8	195,4	39,5
A.S. männl.	< 0,03	230	600	138,0	175	30,40	5,3	480	1,32	0,6	143,9	28,8
W.V. männl.	< 0,03	325	732	237,9	1845	4,03	7,4	795	0,49	0,4	245,7	49,2
V.W. männl.	< 0,03	268	580	155,4	240	37,40	9,0	1270	0,66	0,8	165,2	33,1
Mittelwerte				156,1			11,0			0,6	167,8	33,6
SD				+40,9			+6,5			+0,3	+38,3	+7,7
Aussch. in % d.Dos.				31,2			2,2			0,1	33,6	33,6

Tab. 3: Ampicillin-Ausscheidung im Urin bei 13 Probanden nach oraler Nüchterngabe von 500 mg Ampicillin-Trihydrat.

Probanden	Alter	Gewicht (kg)	Leerwert	Zu den einzelnen Abnahmezeitpunkten in mcg/ml							
				0,5 Std	1 Std	2 Std	4 Std	6 Std	8 Std		
A.H. weibl.	23	61,5	0,03	1,15	2,40	4,00	0,92	0,19	0,04		
J.K. weibl.	25	59,5	0,03	0,37	2,00	1,82	1,05	0,03	0,03		
J.K. weibl.	22	55,5	0,03	1,43	2,28	2,58	2,67	0,14	0,06		
J.R. weibl.	32	55,5	0,03	2,30	2,40	2,68	2,36	0,15	0,08		
S.S. weibl.	26	68,0	0,03	1,40	3,22	2,60	0,74	0,37	0,03		
R.T. weibl.	30	53,0	0,03	1,20	6,16	4,04	1,21	0,26	0,06		
H.B. männl.	31	68,0	0,03	2,63	3,88	3,63	2,10	0,22	0,08		
C.J. männl.	24	82,0	0,03	0,04	0,26	1,50	1,80	0,58	0,12		
H.L. männl.	33	72,4	0,03	1,33	2,10	2,32	3,50	0,63	0,08		
L.M. männl.	47	75,0	0,03	0,22	1,51	3,71	1,30	0,32	0,08		
A.S. männl.	54	76,0	0,03	0,86	2,45	2,75	1,60	0,32	0,04		
W.V. männl.	34	95,0	0,03	2,23	2,60	3,00	2,51	0,44	0,08		
V.W. männl.	35	66,5	0,03	1,85	2,63	3,65	0,90	0,31	0,08		
Mittelwert	32	68,3		1,31	2,61	2,95	1,74	0,30	0,06		
SD		+ 11,9		± 0,81	± 1,36	± 0,81	± 0,84	± 0,17	± 0,03		

Tab. 4: Ampicillin-Serumkonzentrationen bei 13 normalen Probanden nach einmaliger oraler Nüchterngabe von 500 mg Ampicillin-Natrium.

	Gewicht (kg)	Leerwert	0,5 Std	1,0 Std	2,0 Std	4,0 Std	6,0 Std	8,0 Std
			mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml
Mittelwert (n = 13)	70,0	< 0,03	1,27	2,45	2,85	1,73	0,34	0,06
SD			+ 0,87	+ 1,12	+ 0,84	+ 0,95	+ 0,20	+ 0,04

Tab. 5: Mittelwerte der Standardabweichungen der Serumkonzentrationen bei 13 normalen Probanden nach oraler Nüchterngabe von 500 mg Ampicillin-Natrium (Bezug auf ein mittleres Körpergewicht von 70,0 kg).

Probanden	Leerwert	Ausscheidung 0-6 Stunden		Ausscheidung 6-12 Stunden		Ausscheidung 12-24 Stunden		Ausscheidung in 24 Stunden	
		Menge ml	Konz. mcg/ml	Aussch. mg	Menge ml	Konz. mcg/ml	Aussch. mg	Menge ml	Konz. mcg/ml
A.H. weibl.	< 0,03	220	700	154,0	165	26,00	4,3	355	1,45
J.K. weibl.	< 0,03	280	450	126,0	510	27,00	13,8	1165	0,15
J.K. weibl.	< 0,03	355	290	103,0	670	4,80	3,2	350	0,84
J.R. weibl.	< 0,03	195	756	147,4	245	22,50	5,5	225	2,25
S.S. weibl.	< 0,03	124	1116	138,4	365	5,25	1,9	360	0,66
R.T. weibl.	< 0,03	133	1546	205,6	265	33,70	8,9	375	1,20
H.B. männl.	< 0,03	180	1284	231,1	695	10,80	7,5	1080	1,02
C.J. männl.	< 0,03	246	596	146,6	175	102,00	17,9	387	2,30
H.L. männl.	< 0,03	200	960	192,0	205	48,80	10,0	330	2,45
L.M. männl.	< 0,03	173	1140	197,2	246	41,00	10,1	396	1,20
A.S. männl.	< 0,03	170	928	157,8	615	80,00	49,2	697	1,20
W.V. männl.	< 0,03	720	319	229,7	1950	5,80	11,3	1360	0,64
V.W. männl.	< 0,03	230	670	154,1	400	13,60	13,6	2135	0,21
Mittelwerte				167,9		11,5		0,6	
SD				+ 39,7		+ 12,2		+ 0,3	
Aussch. in % d.Dos.				33,6		2,3		0,1	

Tab. 6: Ampicillin-Ausscheidung im Urin bei 13 normalen Probanden nach oraler Nüchterngabe von 500 mg Ampicillin-Natrium.

Probanden	Alter	Gewicht (kg)	Leerwert	Zu den einzelnen Abnahmezeitpunkten in mcg/ml							
				0,5 Std	1 Std	2 Std	4 Std	6 Std	8 Std		
A.H. weibl.	23	61,5	< 0,03	4,94	4,87	3,60	0,99	0,44	0,09		
J.K. weibl.	25	59,5	< 0,03	0,94	2,41	6,72	1,25	0,44	0,05		
J.K. weibl.	22	55,5	< 0,03	5,77	7,40	3,80	0,58	0,23	0,04		
J.R. weibl.	32	55,5	< 0,03	6,34	8,90	4,90	1,07	0,22	0,06		
S.S. weibl.	26	68,0	< 0,03	4,10	4,50	4,74	0,72	0,22	0,04		
R.T. weibl.	30	53,0	< 0,03	1,75	8,40	9,19	2,06	0,66	0,13		
H.B. männl.	31	68,0	< 0,03	4,53	6,15	5,20	0,77	0,16	0,05		
C.J. männl.	24	82,0	< 0,03	5,50	7,70	3,45	1,33	0,31	0,08		
H.L. männl.	33	72,4	< 0,03	1,35	3,10	3,60	1,42	0,43	0,11		
L.M. männl.	47	75,0	< 0,03	1,71	4,40	6,90	1,53	0,34	0,09		
A.S. männl.	54	76,0	< 0,03	1,70	3,64	3,93	1,13	0,50	0,14		
W.V. männl.	34	95,0	< 0,03	4,30	4,90	4,80	1,60	0,17	0,05		
V.W. männl.	35	66,5	< 0,03	3,00	5,50	5,75	1,70	0,33	0,07		
Mittelwert	32	68,3		3,53	5,53	5,12	1,24	0,34	0,08		
SD		+ 11,9		+ 1,88	+ 2,05	+ 1,67	+ 0,43	+ 0,15	+ 0,03		

Tab. 7: Ampicillin-Serumkonzentrationen bei 13 normalen Probanden nach einmaliger oraler Nüchterngabe von 700 mg Pivampicillin (500 mg Ampicillinäquivalent).

Gewicht		0,5 Std	1,0 Std	2,0 Std	4,0 Std	6,0 Std	8,0 Std
(kg)		mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml
Mittelwert	70,0	< 0,03	3,43	5,29	4,91	1,26	0,33
							0,08
SD		+ 1,86	+ 1,82	+ 1,42	+ 0,56	+ 0,13	+ 0,03

Tab. 8: Mittelwerte mit Standardabweichungen der Serumkonzentrationen bei 13 normalen Probanden nach oraler Nüchterngabe von 700 mg Pivampicillin - 500 mg Ampicillinäquivalent - (Bezug auf ein mittleres Körpergewicht von 70,0 kg).

Probanden	Leerwert	Ausscheidung 0-6 Stunden		Ausscheidung 6-12 Stunden		Ausscheidung 12-24 Stunden		Ausscheidung in 24 Stunden				
		Menge ml	Konz. mcg/ml mg	Aussch. mg	Menge ml	Konz. mcg/ml mg	Aussch. mg	Menge ml	Konz. mcg/ml mg	Aussch. mg	% d.Dos.	
A.H. weibl.	< 0,03	245	490	120,1	215	6,2	1,3	375	1,01	0,4	121,8	24,4
J.K. weibl.	< 0,03	460	586	296,6	760	9,4	7,1	980	0,85	0,8	277,5	55,5
J.K. weibl.	< 0,03	188	1266	238,0	240	27,1	6,5	375	1,54	0,6	245,1	49,0
J.R. weibl.	< 0,03	225	844	189,9	172	26,4	4,5	255	2,76	0,7	195,1	39,0
S.S. weibl.	< 0,03	257	1080	277,6	555	10,4	5,8	425	0,86	0,4	283,8	56,8
R.T. weibl.	< 0,03	159	1413	224,7	515	56,0	28,8	405	1,19	0,5	254,0	50,8
H.B. männl.	< 0,03	235	1088	255,6	1310	13,1	17,2	610	2,60	1,6	274,5	54,9
C.J. männl.	< 0,03	155	1024	158,7	165	23,0	3,8	360	2,28	0,8	163,3	32,7
H.L. männl.	< 0,03	201	900	180,8	165	57,8	9,5	404	5,64	2,3	192,7	38,6
L.M. männl.	< 0,03	245	1040	254,8	110	61,9	6,8	360	2,98	1,1	262,7	52,6
A.S. männl.	< 0,03	920	2350	216,2	64	146,3	9,4	160	5,99	1,0	226,6	45,3
W.V. männl.	< 0,03	540	660	356,4	1900	8,7	16,5	2135	0,28	0,6	373,5	74,7
V.W. männl.	< 0,03	165	1260	207,9	425	25,0	10,6	460	1,36	0,6	219,1	43,8
Mittelwerte				227,0			9,8			0,9	237,7	47,5
SD				+ 59,8			+ 7,3			+ 0,5	+ 63,1	+ 12,6
Aussch. in % d.Dos.				45,5			2,0			0,2	47,5	47,5

Tab. 9: Ampicillin-Ausscheidung im Urin bei 13 Probanden (normal) nach oraler Nüchterngabe von 700 mg Pivampicillin (500 mg Ampicillinäquivalent).

Probanden	Alter	Gewicht (kg)	Leerwert	Zu den einzelnen Abnahmezeitpunkten in mcg/ml							
				0,5 Std	1 Std	2 Std	4 Std	6 Std	8 Std		
A.H. weibl.	23	61,5	< 0,06	0,12	0,31	5,99	2,77	0,31	0,06		
J.K. weibl.	25	59,5	< 0,06	0,22	4,10	8,30	2,94	0,70	0,22		
J.K. weibl.	22	55,5	< 0,06	0,66	3,66	5,20	3,40	0,61	0,10		
J.R. weibl.	32	55,5	< 0,06	1,39	3,12	5,46	5,21	0,57	0,19		
S.S. weibl.	26	68,0	< 0,06	1,05	3,52	4,27	1,25	0,10	0,06		
R.T. weibl.	30	53,0	< 0,06	0,16	0,46	2,50	4,50	1,02	0,30		
H.B. männl.	31	58,0	< 0,06	1,85	4,40	7,30	2,54	0,30	0,20		
C.J. männl.	24	82,0	< 0,06	0,57	5,90	4,68	4,35	1,08	0,38		
H.L. männl.	33	72,4	< 0,06	1,18	3,40	5,00	3,60	1,00	0,22		
L.M. männl.	47	75,0	< 0,06	4,30	7,40	5,08	2,35	0,59	0,11		
A.S. männl.	54	76,0	< 0,06	1,48	5,20	5,60	1,90	0,37	0,19		
W.V. männl.	34	95,0	< 0,06	3,85	4,75	8,70	2,12	0,55	0,12		
V.W. männl.	35	66,5	< 0,06	0,59	1,74	9,70	3,20	1,20	0,24		
Mittelwert	32	68,3		1,34	3,69	5,98	3,09	0,65	0,18		
SD		± 11,9		± 1,33	± 2,02	± 2,00	± 1,12	± 0,34	± 0,10		

Tab. 10: Amoxycillin-Serumkonzentrationen bei 13 normalen Probanden nach einmaliger oraler Nüchternabgabe von 500 mg Amoxycillin-Trihydrat.

	Gewicht (kg)	Leerwert	0,5 Std mcg/ml	1,0 Std mcg/ml	2,0 Std mcg/ml	4,0 Std mcg/ml	6,0 Std mcg/ml	8,0 Std mcg/ml
Mittelwert (n = 13)	70,0	< 0,06	1,44	3,79	5,94	2,94	0,63	0,18
SD			+ 1,64 _	+ 2,41 _	+ 2,50 _	+ 0,98 _	+ 0,35 _	+ 0,11 _

Tab. 11: Mittelwerte mit Standardabweichungen der Serumkonzentrationen bei 13 normalen Probanden nach oraler Nüchterngabe von 500 mg Amoxycillin (Bezug auf ein mittleres Körpergewicht von 70,0 kg).

Probanden	Leerwert	Ausscheidung 0-6 Stunden		Ausscheidung 6-12 Stunden		Ausscheidung 12-24 Stunden		Ausscheidung in 24 Stunden	
		Menge ml	Konz. mcg/ml mg	Menge ml	Konz. mcg/ml mg	Menge ml	Konz. mcg/ml mg	Menge ml	Konz. mcg/ml mg
A.H. weibl.	< 0,06	275	800	220,0	260	49,8	1,29	750	0,62
J.K. weibl.	< 0,06	140	2190	306,6	65	65,0	4,2	1205	3,00
J.K. weibl.	< 0,06	345	880	303,6	315	30,0	9,5	247	3,75
J.R. weibl.	< 0,06	190	1290	245,1	176	130,7	23,0	265	5,00
S.S. weibl.	< 0,06	250	1000	250,0	305	22,9	7,0	200	2,30
R.T. weibl.	< 0,06	395	380	150,1	220	160,0	35,2	645	18,60
H.B. männl.	< 0,06	200	1275	255,0	1105	11,8	13,0	1200	1,50
C.J. männl.	< 0,06	153	1800	275,4	178	92,5	16,6	275	5,98
H.L. männl.	< 0,06	265	1299	344,2	267	79,8	21,3	325	7,60
L.M. männl.	< 0,06	254	980	248,9	203	50,8	10,3	376	4,64
A.S. männl.	< 0,06	270	1149	310,2	235	80,0	18,8	703	2,28
W.V. männl.	< 0,06	1092	310	338,5	1662	15,8	26,3	1410	1,20
V.W. männl.	< 0,06	193	1410	272,1	360	64,0	23,0	650	4,21
Mittelwerte				270,7		17,0		2,5	
SD				+ 52,3		+ 8,7		+ 2,9	
Aussch. in % d.Dos.				54,1		3,4		0,5	

Tab. 12: Amoxycillin-Ausscheidung im Urin bei 13 Probanden nach oraler Nüchterngabe von 500 mg Amoxycillin-Trihydrat.

	y_0 (mcg/ml)	K_{1-1} (h ⁻¹)	$t_{50\% \text{ IN}}$ (min)	y_{max} (mcg/ml)	x_{max} (min)	K_2 (h ⁻¹)	$t_{50\% \text{ EL}}$ (min)	c_{ott} (mcg/ml/min)
Ampicillin-Trihydrat	7,65±2,69	1,12±0,45	37,0±12,2	3,68±1,23	92,9±16,9	0,62±0,15	67,3±20,2	742,1 ±186,4
Ampicillin-Natrium	7,21±1,67	1,20±0,61	34,5±6,90	3,06±0,81	99,8±18,6	0,64±0,10	64,4±14,4	641,1 ±158,7
Pivampicillin	10,13±3,00	1,94±0,66	21,7±6,30	5,78±1,56	73,6±12,7	0,62±0,14	66,7±12,8	940,4 ±154,4
Amoxycillin	12,86±27,1	1,11±0,49	37,4±10,5	6,24±2,13	94,4±13,3	0,60±0,11	69,3±15,3	1286,5±167,4

Tab. 13: Pharmakokinetische Parameter (mit Standardabweichungen) im Serum nach oraler Nüchterngabe von jeweils 500 mg effektiver Substanz: Ampicillin-Trihydrat, Ampicillin-Natrium, Pivampicillin und Amoxycillin

LEBENS LAUF

Name: J A N I S C H , Claus-Peter

Geburtstag und -ort: 10.05.1948 in Celle

Eltern: Janisch, Gerda, geb. Anders
Janisch, Herbert, Dr. med.

Schulbildung: Besuch der Grundschule 1955-1959
Übergang zum Gymnasium 1959
Ernestinum in Celle
Abitur 1968

Studium: Beginn des Medizinstudiums
an der Freien Universität
Berlin, Sommersemester 1969
Physikum 1971
Staatsexamen 12.02.75

Medizinal- Frauenklinik Berlin- 01.04.75
Assistentenzeit: Neukölln - 31.07.75
Chirurgie St. Laurentius- 01.08.75
Krankenhaus Waltrop - 30.11.75
Innere Medizin St. Elisa- 01.03.76
beth-Krankenhaus Lörrach - 30.06.76

Approbation als Arzt 12.07.76

Assistenzarzt Frauenklinik Berlin- 01.07.76
Neukölln - 31.12.78
I. Universitäts-Frauen- 15.01.79
klinik Wien - 31.12.79
Universitäts-Frauenklinik 01.01.80
Mainz - 01.07.81

Oberarzt Städtische Kliniken
Krefeld - Gynäkologie

